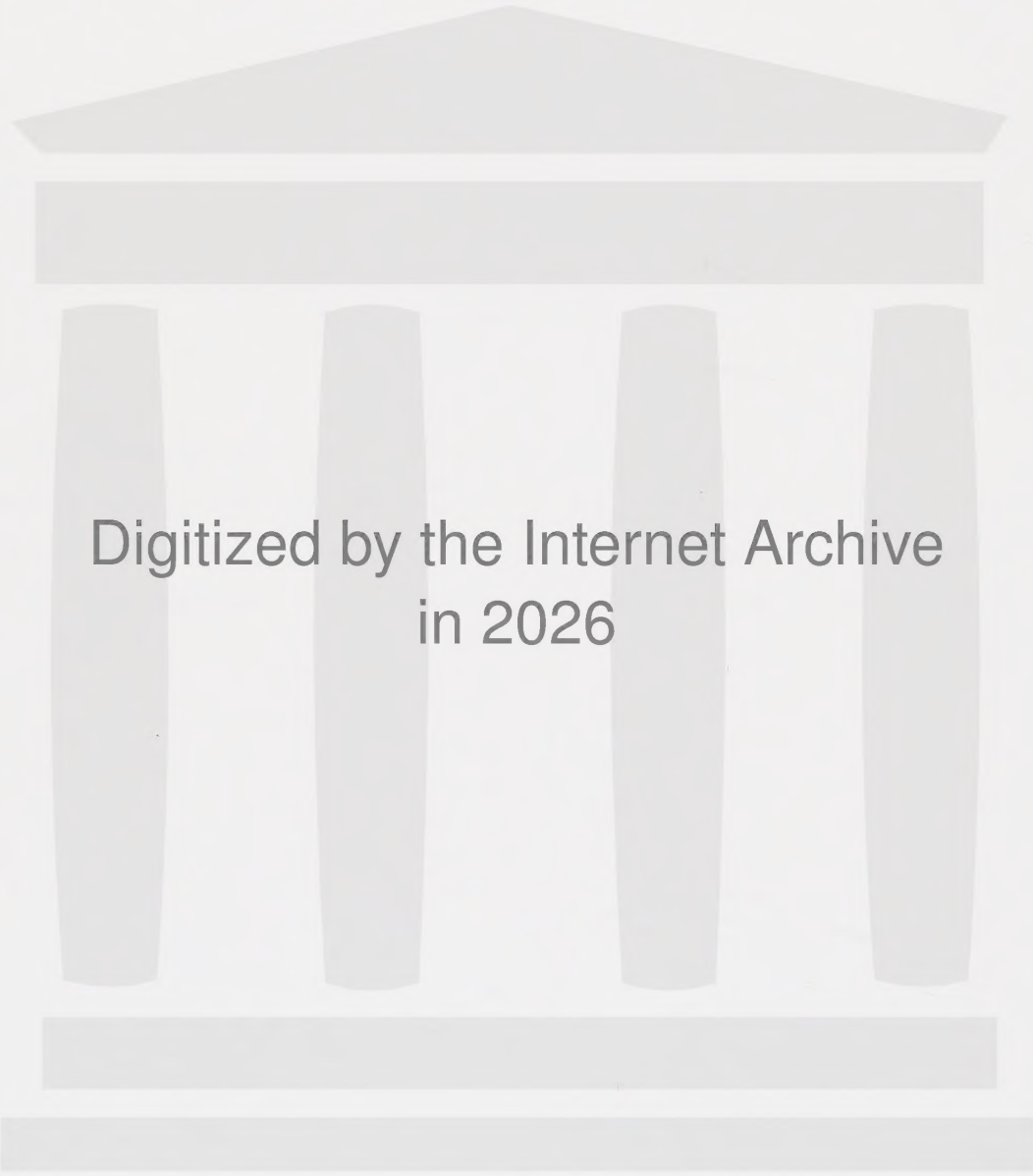




Reproduction du sceau original de la faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Par délibération en date du 29 Mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0012

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

PROFESSEURS

MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
GUIBE	Clinique chirurgicale A
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Séméïologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. FABRE	Physiologie
POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BRION	Psychiatrie
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
IZARD	Histologie et embryologie
LECHEVALIER	Neurologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie

A mon Père,

en espérant être un aussi bon médecin,

A ma Mère,

A Marie-Noëlle,

A Monsieur le Professeur LEMENAGER,
mon Maître et Président de Thèse,

en témoignage de ma reconnais-
sance et de ma respectueuse
amitié,

A Monsieur le Professeur POILPRE,

qui guida de ses conseils mes
études médicales,

avec ma très respectueuse af-
fection,

A Monsieur le Professeur Agrégé MOULIN,

dont l'aide fut déterminante
dans l'élaboration de cette
thèse.

Avec mon amitié,

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS

toute ma gratitude,

A mes Maîtres :

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS

Monsieur le Professeur Agrégé FOUCAULT

Monsieur le Docteur GOLSE

Monsieur le Docteur ALPERINE

Monsieur le Docteur MOTTE

Monsieur le Docteur FELLOUZE,

A Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN,
mon Maître,

qui m'a enseigné la rigueur
et l'enthousiasme médical,

A Alain TANGUY,
Chef de Clinique

qui sut guider mes premiers
pas de thérapeute,

A Jean-Pierre BERNARD,
Chef de Clinique,

A mes Frères et Soeurs,

A tous mes Amis,

A mes Beaux-Parents,

A toutes les Infirmières, Aides-soignantes et Secrétaires
avec qui j'ai travaillé,

A notre Bibliothécaire.

-:-:-:-:-

A N E M I E S M E G A L O B L A S T I Q U E S
P A R C A R E N C E F O L I Q U E
D U E A U X A N T I - E P I L E P T I Q U E S

Etat actuel des données physiopathologiques

~:~:~:~:~:~

Mots clés :

- M A C R O C Y T O S E
- H Y P O F O L A T E M I E
- A N T I - E P I L E P T I Q U E S .

- : - : - : - : -

I N T R O D U C T I O N

L'anémie mégalo-blastique observée à la suite d'un traitement prolongé par certaines médications anti-épileptiques (phénobarbital, primidone, phénytoïne) est rare, mais pose un problème physiopathologique qui déborde le cadre d'un accident thérapeutique banal.

En effet, il a été démontré d'une part que cette anémie était sans rapport avec une carence en cobalamine et d'autre part, qu'elle était constamment associée à un déficit mesurable du taux des folates sanguins. Des études systématiques entreprises à la suite de cette constatation ont montré que la carence folique était pratiquement la règle au cours des traitements prolongés par les anti-comitiaux précédemment cités.

Trois questions se trouvent ainsi posées :

- Dans quelles conditions particulières survient le tableau de mégaloblastose ?
- Comment expliquer l'abaissement du taux des folates sériques ?
- Existe-t-il une relation entre l'abaissement de ce taux et l'efficacité du traitement anti-comitial ?

L'objectif de notre travail est limité. N'apportant pas d'arguments expérimentaux personnels, nous nous proposons de faire le point des recherches les plus récentes actuellement poursuivies dans des voies et avec des moyens différents, mais tentant essentiellement de préciser le mécanisme de l'abaissement du taux des folates sanguins.

C'est à propos d'une observation clinique personnelle que nous avons été amenés à étudier ce problème. Nous présenterons tout d'abord une observation particulièrement typique, puis dans les deux chapitres suivants, nous parlerons assez longuement des anti-épileptiques responsables et de l'acide folique. Il nous a paru en effet indispensable de revoir les données les plus récentes concernant notamment le mode d'action des anti-épileptiques et le métabolisme de l'acide folique pour pouvoir comprendre les divers mécanismes possibles de la carence folique. Enfin, dans un dernier chapitre, nous exposerons les différentes données physiopathologiques expliquant la formation du mégaloblaste et l'abaissement des folates sériques.

Q U E L Q U E S D A T E S

- 1952 - MANHEIMER : première étude des complications hémato-
logiques des épilepsies traitées par la phénytoïne (65)
- 1954 - BADENOCH : relation de cause à effet entre l'anémie
mégaloblastique et la thérapeutique anti-convulsivan-
te (5)
- 1956 - GIRWOOD : hypothèse d'une analogie structurale entre
l'acide folique et les anti-comitiaux (33)
- 1960 - CHANARIN : relation possible entre la carence folique
et l'effet anti-convulsivant des médicaments (21)
- 1962 - HERBERT : réalisation d'une carence folique expéri-
mentale chez l'homme (46)
- 1964 - KLIPSTEIN : mise en évidence de la fréquence de la
macrocytose (60)
- 1966 - REYNOLDS : mise en évidence de la fréquence de la
carence folique (79)
- 1967 - DAHLKE : étude expérimentale de l'action de la phé-
nytoïne sur le métabolisme des folates (26)
- 1970 - HERBERT et ses collaborateurs (au cours d'un sympo-
sium sur les anémies mégaloblastiques) : mise au
point sur la question (96).

Introduction (P.2)

Quelques dates (P.4)

Sommaire (P.5).

Chapitre premier : OBSERVATION PERSONNELLE (P.8).

Chapitre deuxième : LES ANTI-EPILEPTIQUES RESPONSABLES (P.15)

A - Généralités (P.16)

B - La phénytoïne (P.20)

C - Les barbituriques (P.21)

D - La primidone (P.22)

Chapitre troisième : L'ACIDE FOLIQUE (P.24)

A - Nature chimique (P.25)

B - Sources, besoins (P.29)

C - Métabolisme (P.31)

1) Résorption (P.31)

2) Transport (P.33)

3) Activation et distribution (P.33)

4) Elimination (P.33)

D - Dosage, moyens d'étude (P.35)

1) Les investigations à la portée de tous (P.35)

2) Les investigations d'exception (P.36)

3) Les investigations scientifiques (P.37)

E - Actions (P.38)

1) Actions métaboliques de l'acide folique (P.38)

2) Interrelations entre la vitamine B.12 et l'acide folique (P.39)

F - Carence (P.42)

1) Une carence expérimentale (P.42)

2) Les troubles digestifs (P.47)

3) La symptomatologie neuro-psychique (P.49)

G - Toxicité (P.50).

Chapitre quatrième : PHYSIOPATHOLOGIE (P.52)

A - Le problème (P.53)

B - La mégaloblastose (P.54)

1) Les anomalies morphologiques (P.55)

2) Les anomalies histo-chimiques (P.55)

3) Nature de la (ou des) perturbation métabolique (P.55)

4) Comment expliquer que la mégaloblastose soit si rare au cours des traitements anti-épileptiques alors que la carence folique y est si fréquente ? (P.56)

C - La carence folique Généralités - (P.58)

D - Les analogies structurales (P.59)

E - Le rôle adjuvant de la carence d'apport (P.60)

F - Carence de résorption ? (P.62)

1) Par altération structurale de la muqueuse ? (P.64)

2) Par dépression de l'hydrolyse des polyglutamates ? (P.64)

3) Par inhibition du transport intestinal actif ? (P.66)

4) Autres anomalies de la résorption (P.67)

G - Carence d'utilisation ? (P.67)

H - Excès de dégradation ou d'élimination (P.70).

Conclusions (P.71).

Bibliographie (P.75).

FIGURES et TABLEAUX

- Tableau I : Les données de l'hémogramme chez notre malade (P.13)
- Figure I : La crise réticulocytaire (P.14)
- 2 : Structure des divers médicaments entraînant une carence folique (P.23)
- 3 : L'acide folique et ses dérivés conjugués (P.26)
- 4 : Dégradation de l'histidine et régénération de l'acide folinique (P.28)
- 5 : Les formes actives du FH_4 (P.34)
- 6 : Réactions impliquant FH_4 et interrelations entre l'acide folique et la vitamine B.12 (d'après HERBERT) (P.40)
- 7 : Séquence d'apparition des symptômes hématologiques et biochimiques au cours d'une carence folique (d'après HERBERT) (P.48)
- 8 : Actions de l'acide folique et de la vitamine B.12 dans la synthèse de l'ADN (d'après ZITTOUN) (P.57).

Madame MAR J., 56 ans, venant de l'Hospice de CAEN, est hospitalisée le 30.6.1970 pour un état subfébrile et une anémie à 2.500.000 hématies par mm3 de sang, de découverte récente.

A la suite d'un traumatisme crânien (accident de la voie publique) vers 1960, cette malade présente une hémiplégie droite avec aphasie et apparition secondaire d'une comitialité.

En Mai 1962, après un état de mal convulsif, elle reçoit quotidiennement 20 cg de phénobarbital.

D'Octobre 1965 à Février 1966, le traitement comporte 15 cg de phénobarbital et 0,75 g de primaclone par jour.

Depuis Février 1966, la malade reçoit 5 comprimés par jour de Trinuride; le phénobarbital qui a été arrêté ne sera repris qu'en Juin 1969, à la dose de 10 cg par jour.

Une numération globulaire faite en 1967 est normale.

A l'examen : la malade est fébrile, prostrée, de contact difficile. Elle ne se plaint que de gingivalgies.

L'inspection montre une pâleur extrême, et une bouffissure du visage qui font évoquer fortement une hypothyroïdie. On note de nombreuses ecchymoses et l'apparition d'un purpura pétéchiial à la pose d'un garrot.

Il n'y a ni adénopathie, ni splénomégalie, ni hépatomégalie. La langue est normale, les gencives ne sont pas hypertrophiées. Par ailleurs, il existe une hémiplégie droite, spasmodique, séquellaire et des troubles phasiques modérés de type Broca.

Un hémogramme fait en urgence montre une pancytopenie (cf. tableau I). La malade est immédiatement groupée et transfusée.

Les jours suivants, de nouveaux hémogrammes montrent (I) :

- une anémie (7 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang)
 - hypochrome (CCMH = 31 %)
 - macrocytaire (VGM = 98 f 3) confirmée par l'étude des frottis qui montrent en outre une poïkilocytose modérée.
 - arégénérative (20.000 réticulocytes/mm³).
- une leucopénie (2400 leucocytes par mm³) avec formule normale mais déviation à droite très nette de la formule d'Arneth (hypersegmentation du noyau des polynucléaires).
- une thrombopénie (60.000 plaquettes/mm³).

Le myélogramme du 1-7-1970, mettant en évidence un frottis très riche, polymorphe, "bleu", avec 69 % de mégalo-blastes, affirme une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique

Une carence en acide folique par traitement anti-épileptique est évoquée :

- le taux effondré de l'acide folique dosé par méthode microbiologique (lactobacillus caséi - 1,1 m g/ml - Docteur PUJOL) apporte un argument supplémentaire.
- afin d'éliminer les autres causes d'anémie mégaloblastique, on demande :
 - une étude de la sécrétion gastrique sous histamine, qui montre une normo-chlorhydrie histaminosensible, et un test de Schilling retrouvant 31 % de la radio-activité dans les urines, ce qui élimine une carence de résorption de la vitamine B₁₂.

(I) chiffres déterminés sur la moyenne de 5 numérations du 1-7-1970 au 7-7-1970.

- une exploration thyroïdienne qui affirme l'euthyroïdie.
- un examen coprologique fonctionnel éliminant une malabsorption des graisses.
- une enquête à l'Hospice de CAEN élimine de même une carence alimentaire.

Par ailleurs, la lipémie est élevée (10,20 g/l), ainsi que la cholestérolémie (2,35 g/l). Le fer sérique est à 165 μ % avec une capacité totale de fixation de la sidérophylle à 280 μ % (taux de saturation 58 %), mais la malade a déjà été transfusée.

Aucun autre examen n'est fait.

Un traitement par l'acide folique (30 mg/J.) est mis en route le 6.7.1970 (le jour du test de Schilling), associé à la vitamine C. Le traitement anti-comitial comporte 10 cg de phénobarbital et 600 mg de Tégrétol.

L'évolution ne fait alors que confirmer le diagnostic. Le 9.7.1970 survient la crise réticulocytaire qui dure 15 jours, alors que l'anémie est réparée en 20 jours, la leucopénie en 3-4 jours, la thrombopénie en une semaine (cf. tableau I et figure I).

Le 10.7.1970, il n'y a plus de mégalo-blastose médullaire.

L'état général et psychique s'améliore considérablement et la malade quitte le service début Août. Un contrôle hématologique (numération formule sanguine, myelogramme, acide folique, test de Schilling) est normal deux mois plus tard. Un traitement d'entretien par 15 mg/l d'acide folique est recommandé.

En conclusion, le diagnostic d'anémie mégalo-
blastique par carence en acide folique secondaire à un traite-
ment anti-épileptique peut être affirmé.

Il est à noter que la malade a reçu les 3 médica-
tions susceptibles de donner un tel tableau :

- phénobarbital depuis 8 ans (soit 420 g),
- primidone d'Octobre 1965 à Février 1966
(soit 90 g),
- phénytoïne depuis Février 1966 (soit 320 g).

La responsabilité de la primidone peut être écar-
tée.

Le délai d'apparition de l'anémie a été de quatre
ans.

Quant à l'hypochromie transitoire du début du mois
de Juillet, nous n'en avons trouvé aucune explication (notam-
ment pas de saignement dû à la thrombopénie).

- - - - -

TABLEAU 1

DATES	HEMATIES par mm ³	RETICULO- CYTES 3 par mm ³	Hb g/100cc	Ht	VGM μ ³	CMH %	PLAQUETTES par mm ³	LEUCOCYTES par mm ³	
26.6.70	2 500 000	-	7,4	22	88	34	-	3 100	
30.6.70	2 100 000	-	-	-	-	-	75 000	2 400	
1.7.70	1 800 000	18 000	6,3	18	100	35	50 000	2 600	Myélogramme
4.7.70	2 100 000	-	7	21,5	100	33	-	2 600	tubage à l'histamine
5.7.70	2 400 000	-	7,3	24	100	30	-	2 000	Ac.Folique
6.7.70	2 400 000	-	7	22,8	95	30	-	2 500	Test de Schilling
7.7.70	2 300 000	23 000	7	22	96	31	70 000	1 700	
8.7.70	2 400 000	72 000	7,2	23	96	31	75 000	4 000	
9.7.70	2 300 000	161 000	7,5	22,5	98	33	90 000	4 100	
10.7.70	2 500 000	500 000	7,3	23	92	32	100 000	3 500	Myélogramme
12.7.70	2 900 000	260 000	9	26	93	34	150 000	2 800	
13.7.70	3 300 000	200 000	9,8	30	91	33	170 000	6 400	
15.7.70	3 300 000	330 000	10	31	94	32	300 000	4 800	
18.7.70	3 700 000	150 000	11,5	34,3	93	34	280 000	7 200	
22.7.70	3 900 000	150 000	11,8	35,2	90	34	300 000	11 000	
27.7.70	5 200 000	100 000	15,5	47	90	33	200 000	5 2000	
31.7.70	4 200 000	80 000	13	38	90	34	280 000	7 400	
25.9.70	4 700 000	50 000	14,3	43	92	33	180 000	4 100	Myélogramme

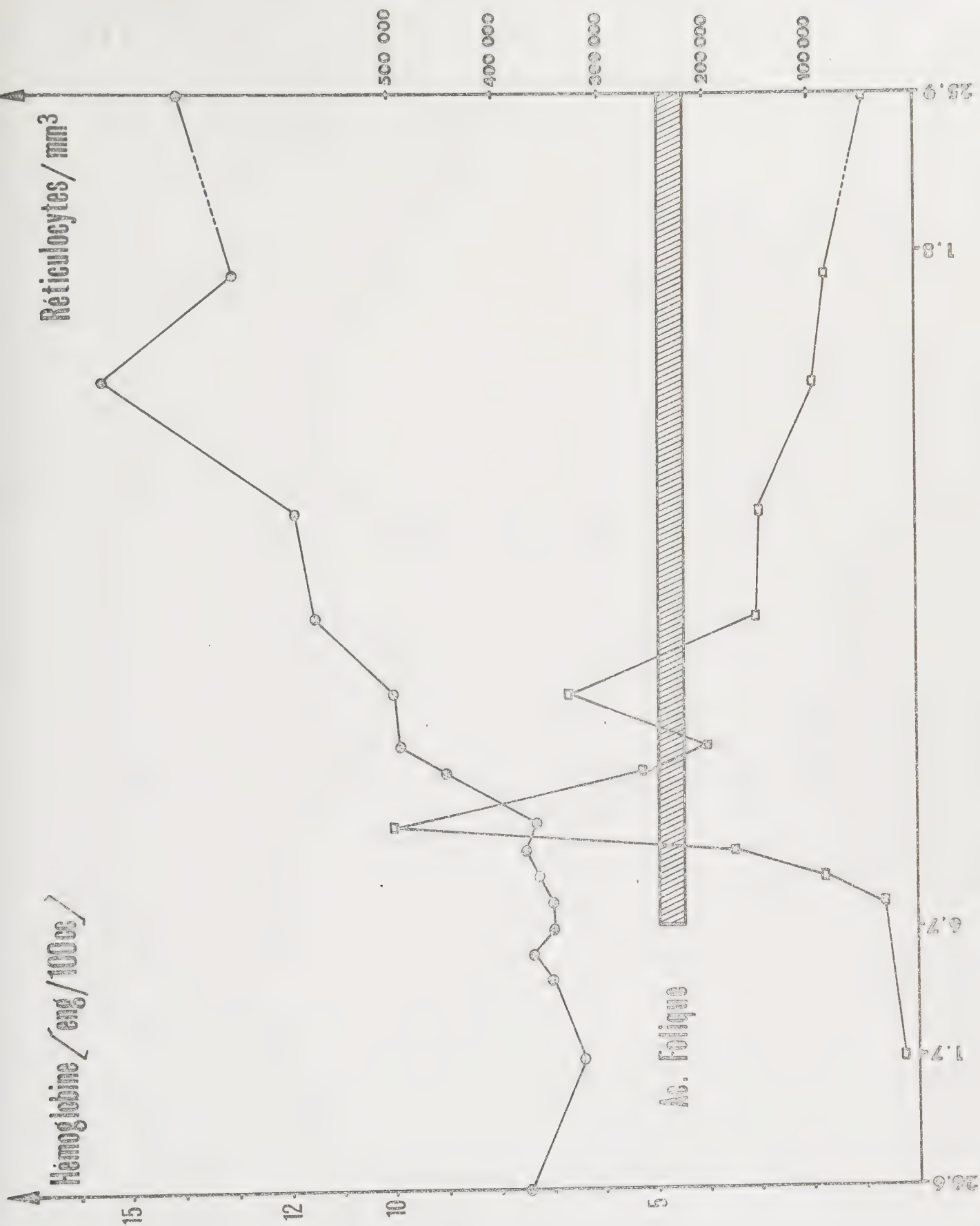


Fig. I : La crise réticulocytaire

CHAPITRE DEUXIEME

L E S A N T I - E P I L E P T I Q U E S R E S P O N S A B L E S

- - - - -

A GENERALITES :

Les drogues anti-épileptiques responsables de troubles hématologiques par carence folique, sont maintenant bien répertoriées. Ce sont les barbituriques, la phénytoïne et la primidone. Jamais une baisse des folates sanguins, une macrocytose ou une anémie mégalo-blastique n'a pu être imputée aux autres anti-convulsivants comme les oxazolidine-diones ou les succinimides (81). Mais des anémies macrocytaires ont été rapportées avec d'autres substances qui ne sont pas des anti-comitiaux mais présentent avec eux une analogie de structure chimique (nous mettons à part, bien sûr, les anti-foliques utilisés dans le traitement des néoplasies) (15, 34, 62, 71, 96, 103). Ce sont la pyriméthamine ou MALOCID*, anti-paludéen gamétocide, la nitrofurantoïne, anti-septique urinaire et intestinal, l'isoniazide et la cyclosérine, antituberculeux.

Selon une fréquence décroissante, sont en cause l'association phénytoïne-phénobarbital, les barbituriques, la phénytoïne puis la primidone et les autres associations (40). Mais on ne peut tirer de cela aucune conclusion car les drogues les plus souvent en cause sont aussi les plus employées.

Il ne semble pas qu'il y ait de relation entre la fréquence des troubles et la posologie employée (40, 60, 64, 79). Par contre la fréquence semble croître avec la durée du traitement (60), le délai moyen d'apparition de l'anémie étant de 5 ans, s'étalant de quelques semaines à 25 ans.

Ce n'est que dans la mesure où il justifie l'emploi préférentiel de tel ou tel médicament, que le type d'épilepsie a une incidence (81). Ainsi, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone, étant de préférence des médicaments du grand mal, de l'épilepsie psychomotrice ou focale de BRAVAIS-JACKSON, on ne rencontrera que rarement des accidents thérapeutiques du type carence folique dans le petit mal.

Le mécanisme d'action des anti-épileptiques est inconnu. On avait noté depuis longtemps une analogie de structure entre les différents anticomitiaux, et on pensait à une relation entre cette structure commune (cyclique avec un ou plusieurs groupements azotés) et l'activité thérapeutique. A tel point qu'un corps ne pouvait être un anti-épileptique s'il ne s'apparentait pas aux autres du point de vue structural. La découverte et l'utilisation d'un nouvel et grand anti-comitial, le dipropyl acétate de sodium (commercialisé sous le nom de DEPAKINE[®]), de structure non cyclique et dépourvu de groupement azoté vient de relancer le problème. On ne sait pas encore si ce produit a une toxicité hématologique, notamment par le biais d'une carence folique, mais il est d'utilisation récente.

De l'étude des anémies mégalo-blastiques est née une nouvelle hypothèse quant au mode d'action des anti-convulsivants (21, 79, 81)

Etant donné la grande fréquence des taux bas des folates sériques, et le fait que trois grands anti-comitiaux produisent cet effet, il est raisonnable de suggérer qu'il y a une relation entre l'effet thérapeutique et l'action anti-folique des drogues.

De nombreuses observations viennent appuyer cette hypothèse. Tout d'abord, en 1960, CHANARIN et ses collaborateurs, décrivent un cas d'anémie mégalo-blastique due au phénobarbital pour lequel l'administration d'acide folique fut associée à deux reprises à une aggravation de l'épilepsie (21). En 1967, REYNOLDS étudie l'effet de l'acide folique, administré pendant un à trois ans, sur l'état mental et la fréquence des crises de 26 épileptiques traités, ayant un taux des folates sériques inférieur à 5 μ /ml. L'état mental est amélioré 22 fois, et 13 fois (50 %) l'épilepsie s'aggrave (80).

Une tentative d'explication est alors donnée. L'acide folique joue un rôle dans la synthèse des acides nucléiques et donc des protéines. Ces synthèses sont très intenses dans le cerveau sans que l'on sache vraiment pourquoi (83). Mais il est probable que les besoins en énergie des neurones et la synthèse des substances médiatrices nécessitent un important turnover protéique (91, 92) et que celui-ci, et donc l'activité cérébrale, seraient perturbés par la carence folique (81).

En 1970, RALSTON, administrant en double aveugle pendant trois mois de l'acide folique à un groupe d'épileptiques traités ayant des folates sériques à moins de 3 μ /ml, ne trouve pas de changement significatif dans la conduite des malades et dans la fréquence de leurs crises (76).

NEUBAUER traite 50 enfants épileptiques, âgés de 5 à 18 ans et présentant une carence folique, par l'acide folique et la vitamine B₁₂. L'acide folique est donné à la dose de 10 ou 15 mg par jour selon le taux des folates sériques, et réduit après quatre à six semaines jusqu'à 5 mg par semaine. La vitamine B₁₂ est administrée en fonction de son taux sérique. Le traitement d'entre-

tien est de 250 μ g par mois. L'état mental s'améliore 19 fois en cinq à huit semaines, aucun changement n'est noté 31 fois. De même chez 19 enfants, les crises deviennent moins fréquentes et moins graves (73).

En 1958, HAWKINS et MEYNELL avaient noté "une remarquable amélioration de l'épilepsie après traitement de l'anémie". Mais ils avaient associé la vitamine B.12 à l'acide folique et, de toutes manières, considérant l'évolution de l'épilepsie comme très variable, n'avaient pas voulu conclure (40).

Ainsi donc, le problème n'est pas résolu. Mais le grand mérite de CHANARIN et REYNOLDS est d'avoir d'une part remis en cause le traitement de ces anémies, d'autre part émis une nouvelle hypothèse pour expliquer le mode d'action de certains anticomitiaux, et enfin ouvert la voie à de nombreux travaux sur le métabolisme normal et pathologique du cerveau.

En ce qui concerne le traitement de la carence folique due aux anti-épileptiques, il est bien difficile de trancher. Si l'on note assez fréquemment une aggravation de l'épilepsie par la foliothérapie, on note très souvent une amélioration de l'état psychique des malades. Et c'est pour le moins logique si l'on connaît la détérioration mentale qu'entraînent les carences foliques (3, 27, 46, 50, 73, 78, 80, 81) et ne serait-ce que par la réparation de l'anémie. Nous avons observé cela à court terme chez notre malade. Que faut-il donc faire ? Donner d'autres anti-comitiaux ? Mais est-ce toujours possible ? Tenter un traitement par l'acide folique sans modifier la thérapeutique anti-épileptique ? Car il est toujours impératif de réparer le syndrome hémato-logique. Et que faire si nous n'observons que des signes discrets de carence folique, sans anémie, comme c'est le plus fréquemment le cas ?

B - LA PHENYTOINE :

est le produit le plus souvent en cause, seul (39) ou en association avec d'autres anti-convulsivants (5, 28, 39, 86).

La phénytoïne ou diphénylhydantoïne (DPH) est commercialisée en France sous les noms de DI-HYDAN*, SOLANTYL*, DILANTIN* et on la trouve dans le TRINURIDE*. Elle demeure, en association avec le phénobarbital, le traitement standard du grand mal et de l'épilepsie psychomotrice à des doses variant de 100 à 500 mg par jour chez l'adulte.

Le mécanisme de l'action anti-convulsivante de la phénytoïne est inconnu. Mais deux hypothèses sont actuellement soulevées :

L'action anti-folique du produit entraînerait une diminution de la synthèse des protéines cérébrales et donc des médiateurs chimiques (81, 91, 92).

La modification des concentrations en sodium et en potassium de part et d'autre des membranes par action de la phénytoïne sur la Na-K-ATPase cérébrale, diminuerait l'excitabilité des neurones (29, 42, 93, 94, 96). On sait qu'il existe au niveau des membranes cellulaires un mécanisme qui concentre le potassium dans la cellule et extrude le sodium, appelé "pompe à sodium". Cette pompe en maintenant, par un transfert actif, un gradient de concentration entre le sodium et le potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire, entraîne la polarisation des membranes. L'énergie nécessaire à son fonctionnement provient de l'ATP sous l'action d'une enzyme, la Na-K-ATPase, localisée dans la membrane (93).

L'induction électrique d'une crise comitiale chez le rat produit une entrée de sodium à l'intérieur de la cellule, diminuée par un traitement avec la phénytoïne (29). Donc, la phénytoïne tend à abaisser le sodium intra-cellulaire du cerveau et il y aurait une relation entre la sensibilité aux stimuli épileptogènes et la concentration du sodium intra-cellulaire (93).

FESTOFF pense que c'est en stimulant la Na-K-ATPase que la phénytoïne contrôle l'épilepsie (29). D'autres auteurs pensent que c'est en inhibant cette enzyme (93, 94, 96). Que ce soit en augmentant la sortie du sodium de la cellule (29) ou en s'opposant à son entrée (93) la phénytoïne agit soit comme un perturbateur de la "pompe à sodium", soit comme une seconde "pompe à sodium" (93).

Un mécanisme analogue serait responsable de l'action bénéfique de la phénytoïne dans les troubles du rythme cardiaque par intoxication digitalique (31, 94).

Dans le cas particulier de la phénytoïne, il est possible que l'amélioration de l'état psychique et l'aggravation de l'épilepsie par l'acide folique soient dues à une baisse de la concentration tissulaire du médicament car on a montré que l'acide folique, à la dose de 15 mg par jour, déprimait le taux sanguin de phénytoïne (93). Une telle constatation est d'ailleurs en faveur d'un antagonisme de type compétitif entre les deux substances.

C - LES BARBITURIQUES .

=====

sont capables d'induire une carence folique après une absorption suffisamment prolongée. Si le fait est maintenant bien connu pour le phénobarbital utilisé comme anti-convulsivant, soit seul (21, 86), soit en association,

il semble que ce soit aussi le cas pour la plupart des somnifères de type barbituriques utilisés au long cours, notamment chez les gens âgés et mal nourris. Aucun travail n'a été fait sur ce sujet.

Le phénobarbital est commercialisé sous le nom de GARDENAL*, mais se retrouve dans de très nombreuses associations. C'est à l'heure actuelle l'anti-épileptique majeur du grand mal. Sa posologie varie de 5 à 20 cg par jour chez l'adulte.

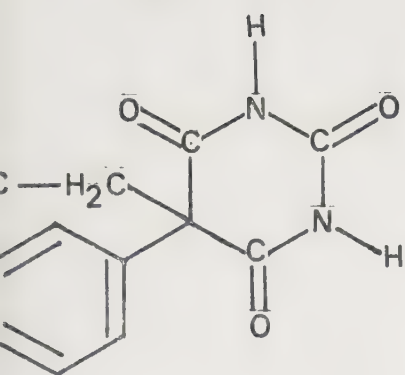
De nombreuses hypothèses encore imprécises ou insuffisamment étayées tentent d'expliquer l'action anti-convulsivante du phénobarbital. Il réduirait l'excitabilité neuronale non pas par l'intermédiaire d'une action sur les ions, comme la phénytoïne, mais par une action sur les enzymes protéïques et les constituants lipidiques de la membrane, cette explication restant imprécise (25). Il pourrait entraîner une "rétention" d'acétylcholine au niveau du cortex (92). Enfin, il est possible qu'il agisse par effet anti-folique.

La seule certitude que l'on ait, concerne le découplage des phosphorylations oxydatives dans les mitochondries. Mais si cette constatation peut expliquer le dérèglement thermique des comas barbituriques, elle n'éclaire pas le mécanisme de l'action anti-convulsivante.

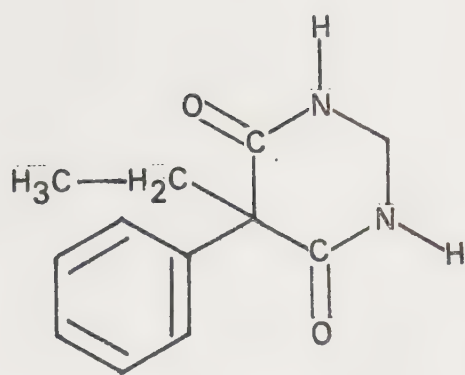
D - LA PRIMIDONE :

ou primaclone, commercialisée sous le nom de MYSOLINE* est fort voisine chimiquement du phénobarbital. D'ailleurs, après absorption, 20 % est converti en phénobarbital. Son mécanisme d'action anti-épileptique devrait être identique à celui des barbituriques.

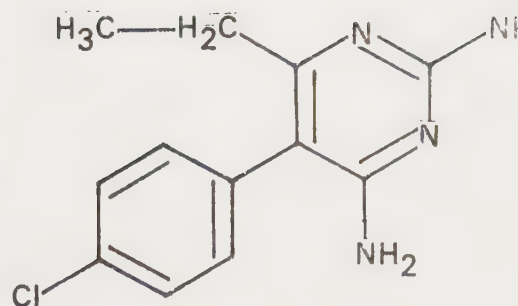
Elle est en cause dans la carence folique, soit seule (1, 6, 19), soit en association (19, 33, 89).



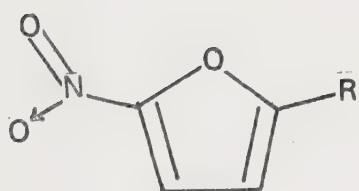
PHENOBARBITAL



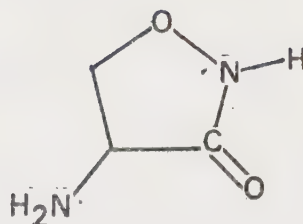
PRIMIDONE



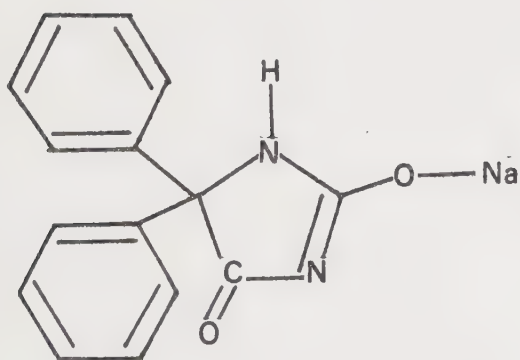
PYRIMETHAMINE



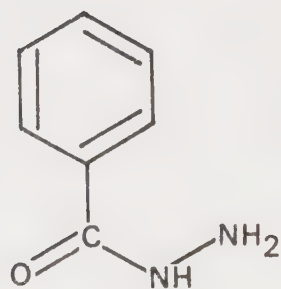
NITROFURANE



CYCLOSERINE



PHENYTOINE



ISONIAZIDE

Fig. 2 : Structure des divers médicaments entrainant une carence folique

CHAPITRE TROISIEME

L A C I D E F O L I Q U E

Journal of Management Education 36(8) 970-986

=====

I) Terminologie :

Le terme "acide folique", utilisé pour la première fois en 1941, désignait un corps extrait de l'épinard, actif pour la croissance de *Streptococcus faecalis* R.

Avec la découverte de nombreuses substances ayant une activité folique et avant qu'une décision soit prise quant à la nomenclature de ces différents corps, une certaine confusion règne. Mais la confusion, si elle semble porter sur la terminologie à adopter, montre encore plus une méconnaissance relative des substances en cause. Ainsi, ne pouvant être plus précis, on parlera de corps actif sur la croissance de tel micro-organisme sans savoir exactement quel est ce corps.

Quoiqu'il en soit, il semble préférable de réserver le nom d'acide folique au seul acide ptéroyl-mono-glutamique et de regrouper sous le terme générique de "folates", l'ensemble des corps ayant une activité folique.

2) L'acide ptéroyl-mono-glutamique (P.G.A.)

ou acide folique proprement dit, ou folacine (terme qui sera peut être retenu dans une nomenclature internationale), ou vitamine Bc (c de chicken = poulet), ou vitamine M, ou facteur U, consiste en la combinaison d'UNE SEULE molécule d'acide glutamique, d'une molécule d'acide para-amino-benzoïque et d'un noyau ptéridine. Sa formule est développée page 26.

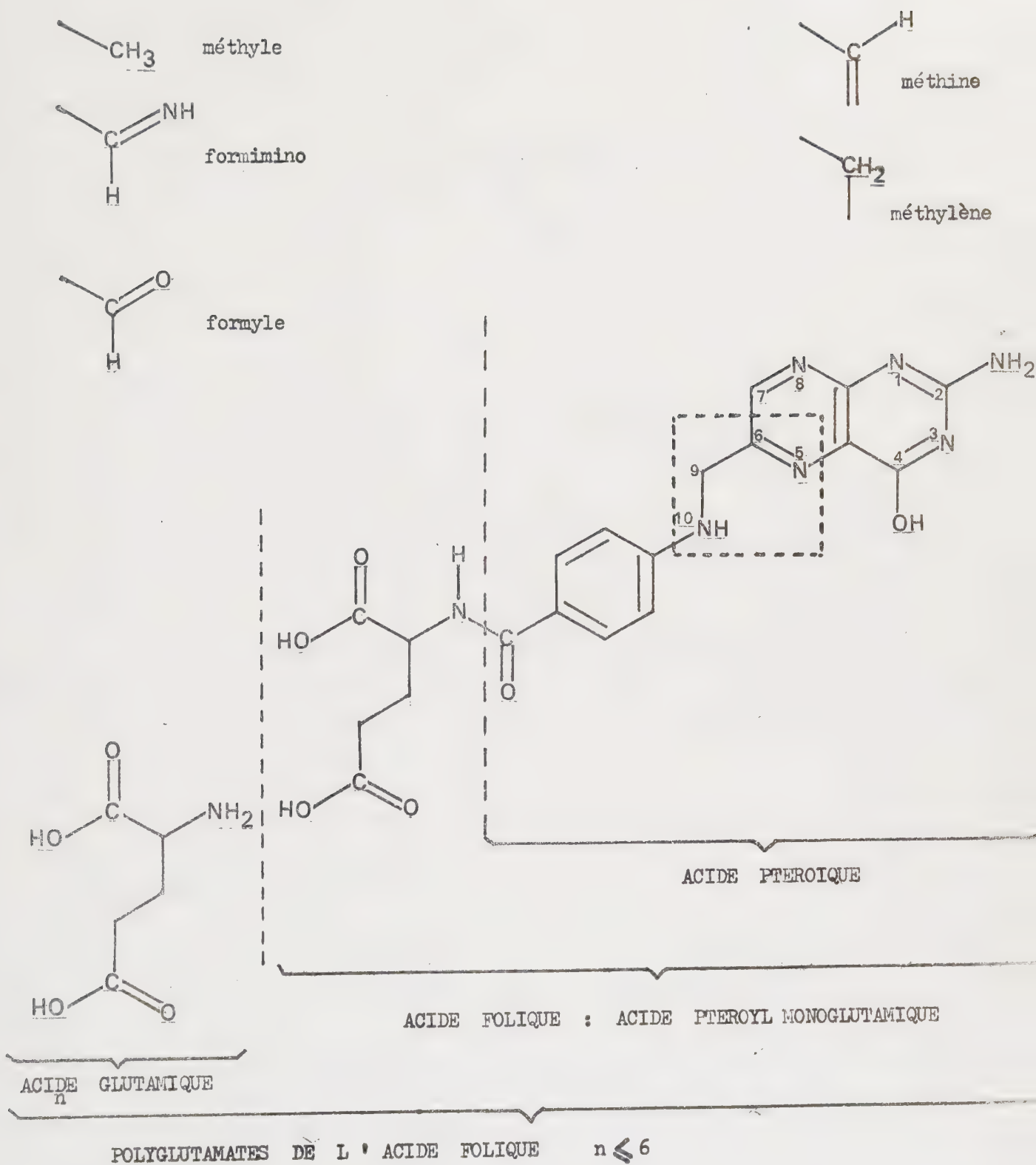


Fig. 3 : L'acide folique et ses dérivés conjugués .

3) Les polyglutamates .

Dans la nature, la plupart des folates sont sous forme conjuguée. Ce sont des conjugués de l'acide L glutamique formés par liaison peptidique entre un nombre n d'acides glutamiques et l'acide glutamique du PGA.

L'acide ptéroyl-diglutamique (n = 1) ou acide ptéroyl- γ -glutamylglutamique ou "Dioptérine" est inactif pour la croissance de L caséi et S faecalis mais entraîne une réponse hématologique dans la mégaloblastose chez l'homme. Il ne se rencontre pas dans la nature (34).

L'acide ptéroyl-triglutamique (n = 2) ou acide ptéroyl- γ -glutamyl- γ -glutamylglutamique ou "Téroptérine", est actif pour la croissance de L caséi mais peu actif pour S faecalis. Il entraîne une réponse hématologique dans les anémies mégaloblastiques mais moins que le PGA.

L'acide ptéroyl-heptaglutamique (n = 6) ou "Heptoptérine" est inactif pour L casei et S faecalis et on ne sait si il a un effet thérapeutique dans la mégaloblastose.

4) Autres dérivés :

L'acide ptéroïque ne se retrouve pas dans la nature. Il est actif pour S faecalis et inactif pour L casei et pour les animaux. (voir formule page 26).

La Rhizoptérine ou SLR factor ou acide 10-formyl-ptéroïque est active pour S faecalis et non pour L casei et les animaux.

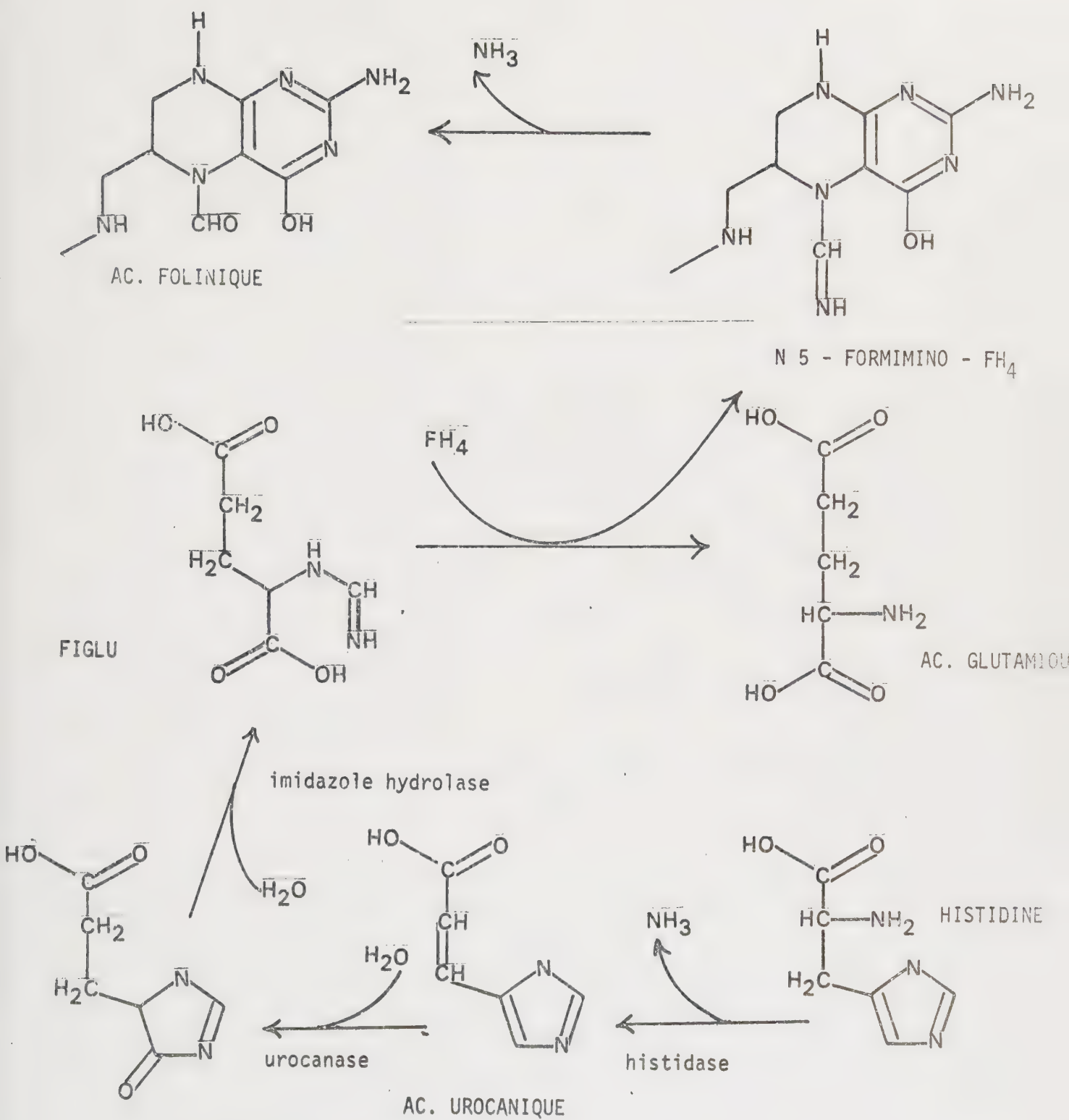


Fig. 4 : Dégradation de l'histidine et régénération de l'acide folinique

5) L'acide folinique

ou Citrovorum factor ou leucovérine est l'acide 5 formyl-5, 6, 7, 8,-tétrahydro-ptéroyl-glutamique. Il est considéré comme étant le cofacteur dérivé du PGA, actif dans l'organisme comme transporteur d'unités mono-carbonnées. Il est aussi actif dans les anémies mégalo-blastiques que le PGA (voir figure 4 page 28).

6) La Bioptérine

ou facteur Crithidia est actif pour la croissance de *Crithidia fasciculata*. C'est la 2 amino-4 hydroxy-6 dihydropropylptéridine.

7) L'acide formimino-glutamique

ou FIGLU, métabolite intermédiaire de l'histidine, en donnant son radical formimino à l'acide tétra-hydro-ptéroyl-glutamique (tétrahydrofolique) permet la formation de l'acide folinique (voir fig. 4 page 28).

B - SOURCES, BESOINS .

=====

1) Les sources .

Les folates ont une double origine : endogène, saprophytique et exogène, alimentaire.

L'origine saprophytique est le fait des bactéries normalement présentes dans le tube digestif qui sont capables de synthétiser, à partir des constituants de l'acide folique, plusieurs formes de folates et probablement une enzyme permettant l'hydrolyse des polyglutamates (61). Elle explique que le taux des folates soit plus élevé dans les selles que dans les aliments. Chez l'homme, cette source de folate ne semble jouer qu'un rôle très secondaire car les folates d'origine intestinale ne seraient pratiquement pas résorbés (10).

En effet, HERBERT, en réalisant une carence alimentaire expérimentale chez un volontaire sain, montre que la synthèse intestinale des folates n'est pas suffisante pour éviter les symptômes carentiels (46). Le détail de cette observation sera repris au chapitre III, paragraphe F. KLIPSTEIN pense que l'origine intestinale pourrait expliquer la faible incidence de la carence folique observée à Haïti chez des patients ayant un syndrome de malabsorption par sprue tropicale (61). Mais ceci n'a été noté qu'à Haïti et les bactéries peuvent très bien n'intervenir que par l'enzyme hydrolysante qu'elles synthétisent en permettant une meilleure utilisation des folates alimentaires. Au total, l'origine saprophytique, si elle est la plus importante quantitativement, semble ne jouer qu'un rôle secondaire. Peut-on admettre comme explication que la résorption des folates s'effectue dans le grêle proximal alors que les populations bactériennes vivent de préférence dans l'intestin distal ?

L'origine alimentaire est donc essentielle chez l'homme. Les folates sont très répandus dans la nature sous diverses formes, particulièrement dans les feuilles vertes (d'où leur nom). Les aliments les plus riches sont le foie, le rein, le muscle, la cervelle, les carottes, les pommes de terre, les grains de blé, les légumes verts, les graines en voie de germination et surtout les levures (34).

2) Les besoins :

L'estimation des besoins en folates se heurte à de nombreuses difficultés. D'une part, il est difficile de connaître, au point de vue quantitatif et qualitatif, la teneur en folates des aliments. D'autre part, on ne sait pas si la plupart des formes présentes dans l'alimentation sont utilisables par l'homme et si celui-ci a un besoin absolu en acide ptéroyl-mono-glutamique ou en d'autres formes foliques (23). La réponse à ces questions est d'une importance capitale pour la santé

mondiale.

La plupart des études ont porté sur la quantité de PGA nécessaire par jour. A trois jeunes femmes en bonne santé, HERBERT donne un régime sans folates et respectivement 25, 50 et 100 μ g de PGA par jour. Le taux des folates sanguins chute chez le sujet recevant 25 μ g par jour, et reste normal chez les deux autres sujets (49). Une femme de 61 ans a un régime sans folates pendant 18 mois. Elle a présenté une anémie mégaloblastique sévère qui s'est corrigée avec 75 μ g de PGA par jour (49). DRUSKIN guérit une anémie mégaloblastique due aux anti-épileptiques avec 25 μ g d'acide folique par jour, alors que le régime alimentaire est normal. (28).

Il semble ainsi que l'on puisse fixer le besoin minimal quotidien à 50 μ g de PGA, que les doses pour guérir une carence folique doivent être supérieures au besoin normal (23, 28, 34, 45, 46, 49, 50). Bien que l'on ne connaisse qu'imprécisément la quantité de PGA disponible dans les aliments, il semble qu'il n'y ait qu'une faible marge entre le besoin minimal quotidien et l'apport alimentaire qui serait de l'ordre de 50 à 150 μ g/24 H. (70).

C - METABOLISME :

=====

1) Résorption :

Chez le rat, et s'il n'existe pas de preuve formelle d'un mécanisme identique chez l'homme, il n'existe pas de preuve contradictoire, l'acide folique est résorbé dans le premier tiers du grêle par un processus actif s'il est donné à faible dose (physiologique) et dans tout le grêle par simple diffusion passive à forte dose (supra-physiologique ou pharmacologique) (10, 41, 50, 51, 55, 87).

La résorption pour une dose physiologique est rapide et presque complète (10). Elle nécessite une muqueuse jéjunale fonctionnellement normale.

L'alimentation amenant les folates essentiellement sous forme de polyglutamates et la seule forme utilisable étant le PGA, il est nécessaire que les polyglutamates soient hydrolysés. Ceci est fait par une enzyme, la gamma-L-glutamyl-carboxypeptidase, plus communément appelée conjugase, qui attaque l'acide L-glutamique terminal quand les deux groupes carboxyles sont libres (10). Cette enzyme est présente dans de nombreux tissus animaux, dans le foie et dans la bile, dans le pancréas, le rein, le cerveau (8), l'intestin grêle et le plasma humain. Le pH optimum d'action est de 4,6 (10, 55).

Bien que la présence de cette enzyme soit ubiquitaire et que certains auteurs aient mis en évidence des polyglutamates dans le sérum, il semble que les ptéroyl-polyglutamates soient hydrolysés en monoglutamates, PENDANT la résorption. En effet, BAUGH étudie la résorption des polyglutamates marqués sur un des acides glutamiques par le carbone C_{14} chez cinq malades atteints d'une lymphopathie n'affectant pas le tractus digestif (8, 10). Si le marquage est fait sur l'acide glutamique en position deux, aucune radio-activité n'est retrouvée dans les folates résorbés alors que 60 % du C_{14} est retrouvé sous forme de CO_2 dans l'air expiré. Si le marquage est fait sur l'acide glutamique intrinsèque (en position un), toute la radio-activité est retrouvée dans les folates résorbés. Mais le siège exact de cette hydrolyse est inconnu (10, 55). Les sites théoriques en sont la lumière intestinale soit par des entérocytes "desquamés", soit par des sécrétions exocrines (salive, bile, pancréas), la muqueuse intestinale, soit par les lysosomes, soit par la bordure en brosse, le plasma du sang porte, et le foie. La faible quantité de conjugase présente dans la salive, la bile et le liquide intestinal, ainsi que le pH dans la lumière intes-

tinale font penser que l'hydrolyse doit^y être de faible importance.

L'acide folique est résorbé sans méthylation préalable (10).

2) Transport :

Il semble que le tiers ou les deux tiers de l'activité folique du sérum soient portés par des protéines sériques (59, 66). Le taux normal sérique est de l'ordre de 10 μ g par litre.

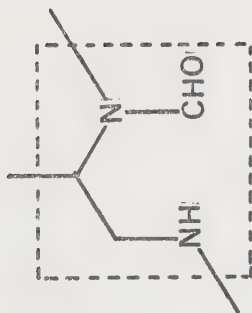
3) Activation et distribution .

L'acide folique proprement dit (PGA) est métaboliquement inactif tel quel. Il est réduit en deux étapes sous l'influence d'un double système enzymatique : la folate-réductase et la dihydrotolate-réductase. Le PGA est d'abord transformé en acide dihydrofolique (FH_2) par fixation de deux atomes d'hydrogène, puis en acide tétrahydrofolique (FH_4) ou acide 5, 6, 7, 8 tétrahydroptéroyl-glutamique. Ce dernier composé est la forme active, coenzyme dans de très importantes réactions biochimiques, par transport d'une unité monocarbone. (16, 34, 50).

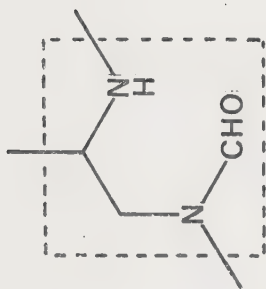
L'activité folique est retrouvée dans tous les tissus, souvent sous forme de polyglutamates (74), et dans de nombreux liquides : sérum, LCR, lait, liquide synovial (59, 66). A l'inverse de la vitamine B₁₂, les stocks en acide folique, si tant est qu'ils existent, s'épuisent très rapidement puisqu'on observe un taux bas des folates sériques dès la fin du 1er mois d'un régime carencé chez un sujet sain (46).

4) Élimination :

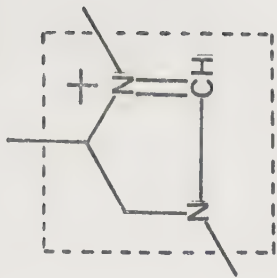
L'élimination de l'acide folique est urinaire. Chez l'homme la clearance urinaire des folates est de 51 ml/mn au-delà d'un taux plasmatique de 10 μ g par litre (50, 59).



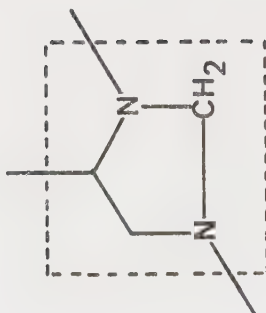
N5 - FORMYL - FH₄



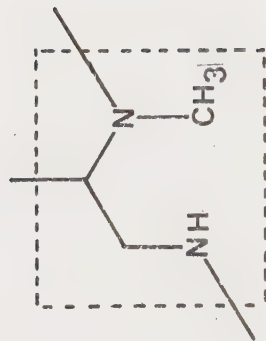
N10 - FORMYL - FH₄



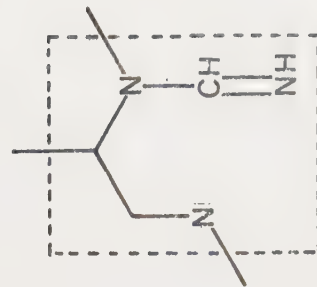
N5 - IO - METHINE - FH₄



N5 - IO - METHYLENE - FH₄



N5 - METHYL - FH₄



N5 - FORMIMINO - FH₄

Fig. 5 : Les formes actives du FH₄

D - DOSAGE, MOYENS D'ETUDE :

=====

L'étude d'une carence folique fait appel à deux sortes d'investigations. Les premières, simples, peu onéreuses, permettent un dépistage même dans les formes frustres et sont dans une certaine mesure suffisamment probantes pour affirmer la carence folique. Il s'agit de l'étude morphologique du sang périphérique et de la moëlle, et de l'essai thérapeutique (9, 15, 50). Les deuxièmes, plus complexes, coûteuses, ne peuvent être faites que dans un centre spécialisé. Si elles apportent une preuve formelle de la carence, elles ne sont donc pas toujours possibles. Il s'agit des dosages de l'acide folique et de différents tests indirects. Enfin, certains examens ont un intérêt scientifique.

I) Les investigations à la portée de tous .

L'étude cytologique revêt une importance capitale car c'est bien souvent elle qui fournit le premier signe qui amènera au diagnostic, et elle permet une surveillance facile des malades. Les trois grands stigmates de la carence folique (mais ce n'est pas spécifique) sont l'augmentation du volume globulaire moyen, la déviation à droite de la courbe de Price-Jones et la mégalo-blastose médullaire. Un seul de ces signes est suffisant pour, soit entreprendre le test thérapeutique si le contexte étiologique est évocateur (9), soit obliger à pousser les investigations plus loin (13, 23, 49, 50, 71).

Le test thérapeutique est autorisé, à la condition dite ci-dessus. Il faut et il suffit qu'il y ait une forte probabilité clinique en faveur d'une carence folique (absence de syndrome neurologique, étiologie évidente). Les principes de ce test ont été bien définis par HERBERT :

-a - régime pauvre en folates et en vitamine B.12,

- b - un contrôle pendant 7 à 10 jours sans traitement pour prévenir une éventuelle rémission spontanée,
- c - administration d'une dose d'acide folique suffisamment importante pour entraîner une franche réponse hématologique avec une crise réticulocytaire nette, mais suffisamment faible pour ne pas entraîner de réponse chez un patient qui a une carence en vitamine B₁₂ et non en folates. Cette dose a été fixée à 0,1 mg d'acide folique par jour (49, 50). Notons qu'en France, il n'existe qu'une présentation (FOLDINE*) dosée à 5 mg de PGA par comprimés

2) Les investigations d'exception .

Les plus utilisées sont le dosage des folates sériques, le dosage des folates du sang total ou des hématies, le test fondé sur l'excrétion du FIGLU, les tests fondés sur la cléarence de l'acide folique plasmatique et les études isotopiques (15, 22, 34, 49, 50, 56, 70, 71).

Le dosage des folates sériques repose sur des méthodes microbiologiques. Nous n'entrerons pas ici dans les détails techniques, essayant simplement de préciser la spécificité de ces différents tests. L'activité folique dosée par le lactobacillus casei ne reflète pas le seul PGA mais aussi le N₅-méthyl-dihydro-folate, le N₅-méthyl-FH₄, les acides ptéroyl-di et tri-glutamiques. L'activité folique dosée par Streptococcus faecalis reflète les taux de mono-glutamates réduits non méthylés en N₅, l'acide ptéroyl-di-glutamique. La baisse du taux sérique des folates dosés par L casei est le meilleur signe de carence pour HERBERT (46, 50).

La majeure partie de l'activité folique du sang est portée par les hématies. Le dosage des folates des globules rouges se fait par la méthode utilisant L casei

On dose les folates du sang total, puis les folates sériques, le taux des folates globulaires étant déterminé par la formule suivante :

$$\text{Folates (GR)} = \frac{\text{folates (sang total)} - \text{folates sériques} \left(1 - \frac{\text{hématocrite}}{100} \right)}{\frac{\text{hématocrite}}{100}}$$

en $\mu\text{g/ml}$. Dans la pratique, ce dosage est moins aisé à réaliser et surtout moins spécifique de la carence folique que le dosage des folates sériques.

Le test au FIGLU, repose sur le fait que les sujets carencés en acide folique excrètent des taux excessifs d'acide formimino-glutamique dans les urines. En effet, l'absence d'acide folique fait que le radical formimino ne peut plus être pris en charge par le FH_4 et que le FIGLU s'accumule. Ce test, s'il est intéressant par sa simplicité, n'est pas spécifique.

L'étude de la cléarence plasmatique de l'acide folique (utilisant L case1) met en évidence l'avidité des tissus en acide folique. Le test n'apporte guère plus que le dosage de l'acide folique.

Les méthodes isotopiques permettent une étude de l'absorption des folates tout comme le test de Schilling. Les isotopes utilisés sont le carbone 14, comme nous l'avons déjà vu, et le tritium. Mais ces deux corps ont une période très longue, respectivement de 12 et 5760 années, ce qui limite leur emploi.

3) Les investigations scientifiques .

ne sont évidemment d'aucune utilité pratique. Mais quand on en a la possibilité, certains examens sont d'un grand intérêt. Nous ne ferons que les citer car nous y reviendrons. Il s'agit de deux groupes d'examens : les uns, test de Schilling, dosage de la vitamine B₁₂ sérique, explorent plus complètement le syndrome hémato-

logique, les autres, biopsie jéjunale, test au D-Xylose, étudient l'absorption intestinale. Enfin, il ne serait peut être pas inutile de compléter les investigations par des tests psycho-métriques et un électro-encéphalogramme avant et après traitement.

E - ACTIONS : =====

I) Actions métaboliques de l'acide folique :

L'acide folique joue un rôle de tout premier plan dans le métabolisme cellulaire (34, 48, 63, 72, 74, 79, 100). Il intervient essentiellement au cours des réactions biochimiques dans lesquelles le transfert et l'utilisation d'un seul atome de carbone sont impliqués. On peut concevoir qu'il existe dans la cellule un pool d'unités monocarbonées qui peuvent être libres à de faibles concentrations ou en "réserve" sous la forme d'un complexe coenzyme-carbone, ou liées à l'homocystéïne (la méthionine, homocystéïne méthylée, est le principal donneur de groupes méthyl). Les différentes unités monocarbonées sont les radicaux méthyl, formyl, formimino, méthylène (voir la fig. 5 page 34).

La forme active de l'acide folique, est le FH_4 , la réduction de l'acide folique fourni par l'alimentation nécessitant la présence de vitamine C, de deux réductases et d'un donneur d'hydrogène le $NADPH_2$. Le radical monocarboné est fixé en N5, en N10 ou en N5-10.

Le carbone porté par FH_4 est utilisé dans de nombreuses et importantes réactions (voir fig. 6 page 40).

a) la première consiste à fournir les carbones 2 et 8 nécessaires à la formation du moyau purine. Ce noyau caractérise l'adénine et la guanine qui sont deux bases puriques composantes de tous les acides nucléiques. On conçoit ainsi l'importance de l'a-

cide folique dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN et donc dans la division cellulaire et la biosynthèse des protéines. De plus l'adénine et la guanine sont aussi indispensables à la formation des composés phosphorés riches en énergie (ATP, GTP).

- b) la seconde consiste à fixer le carbone β nécessaire à la conversion de la glycine en sérine.
- c) la troisième apporte le groupe méthyl nécessaire à la méthylation de l'homocystéine qui forme ainsi la méthionine, cette réaction nécessitant la présence de vitamine B.12; de l'uracile pour former la thymine, celle-ci participant à la synthèse de l'ADN; de la choline, cette dernière réaction nécessitant également la présence de vitamine B.12.
- d) la quatrième, en acceptant un radical monocarboné permet la dégradation de la choline, de la bêtaïne et de l'histidine.

2 Interrelations entre la vitamine B.12 et l'acide folique :

Nous venons de voir que la vitamine B.12 intervenait dans la méthylation de l'homocystéine et de la choline. Son rôle qui est mal connu ne s'arrête pas là. En effet, elle participe aussi à la biosynthèse des acides nucléiques, d'une part par réduction des ribonucléotides en désoxyribonucléotides et d'autre part, par son action sur le métabolisme de l'acide folique à trois niveaux possibles (48, 74)

Ayant noté que chez des sujets carencés en vitamine B.12, la clearance de l'activité folique dosée par S faecalis (qui ne dose pas les dérivés N5-méthylés de FH_4) était beaucoup plus rapide que la clearance dosée par L casei (qui seul dose les dérivés N5-méthylés), HERBERT (48) et d'autres auteurs suggèrent que chez de tels sujets le PGA (actif pour S faecalis et L casei) est rapidement converti en une forme uniquement active

pour L casei et que cette conversion nécessite la présence de vitamine B-12. D'ailleurs l'apport de vitamine B-12 corrige cette différence de clearance. La plupart de l'activité dosée par L casei répondant au N5-méthyl FH₄, HERBERT défend l'hypothèse d'une "Méthyl tetrahydrofolate Trap", le FH₄ s'engageant sous forme de N5-méthyl FH₄ dans une impasse métabolique dont il ne peut sortir que grâce à la vitamine B-12.

Bien que cette hypothèse ait été fort combattue, nous allons la développer ici car, en plus des nombreux arguments qui militent en sa faveur, elle constitue à peu près la seule explication du mode d'action de la vitamine B-12 : la vitamine B-12 régénère le FH₄ à partir du N5-méthyl FH₄ en permettant le transfert du radical méthyl sur l'homocystéine qui donne naissance à la méthionine (voir fig. 6 page 40). Cette réaction métabolique n'a lieu qu'en présence d'une enzyme, la N5-méthyl-FH₄-homocystéine-transméthylase dont la vitamine B-12 est le coenzyme. Or, de nombreuses réactions auxquelles participent les dérivés du FH₄, aboutissent au dérivé N5-10 méthylène-FH₄, lequel est facilement réduit par une réductase en N5-méthyl-FH₄. En l'absence de vitamine B-12, il y aura donc progressivement accumulation de N5-méthyl FH₄ et inhibition de toutes les réactions FH₄-dépendantes, le FH₄ actif ne pouvant plus être régénéré. Cette hypothèse implique que le N5-méthyl-FH₄ ne puisse être converti en autres dérivés de FH₄ que par transméthylation B-12-dépendante; que l'activité de la méthyltransférase diminue dans les carences en B-12; comme conséquence, que la totalité des folates de l'organisme se transforme finalement et exclusivement en N5-méthyl-FH₄; et que la baisse résultante dans les tissus des FH₄, formyl-FH₄ et N5-10-méthylène-FH₄ déprime les réactions dépendantes de ces dernières formes du coenzyme, avec comme conséquence un ralentissement de la synthèse des acides nucléiques..... Mais l'absolue dépendance vis-à-vis de la vitamine B-12 de la transméthylation n'est pas établie.

Le deuxième niveau d'action possible de la vitamine B-12 sur le métabolisme de l'acide folique est la biosynthèse des polyglutamates dans les tissus, ceux-ci baissant en cas de carence en vitamine B-12. Mais on n'en sait pas plus et l'augmentation des polyglutamates pourrait très bien s'expliquer par l'hypothèse de la "Méthyl-tétrahydrofolate Trap" (74).

Enfin, la cobalamine favoriserait le passage des folates à travers les membranes cellulaires (74).

F - CARENCE :

La carence folique, en perturbant la synthèse des acides nucléiques, retient essentiellement sur les tissus où les synthèses protéiques et la multiplication cellulaire sont les plus actives : la moëlle osseuse, la muqueuse digestive et le cerveau. Ainsi les signes de carence folique seront sanguins, digestifs et neuropsychiques.

Afin d'illustrer la symptomatologie de la carence folique, nous allons présenter in extenso la remarquable observation réalisée par HERBERT en 1962, puis nous nous proposons de faire quelques commentaires concernant les troubles digestifs et neuro-psychiques.

1. Une carence expérimentale (46) :

"Un médecin mâle, en bonne santé, reçut un régime ne contenant que 5 µg environ de folates par jour. Ce régime était préparé par triple ébullition des aliments dans de grandes quantités d'eau, afin d'extraire les vitamines hydrosolubles qui furent redonnées sous une forme purifiée, excepté pour l'acide folique (...).

"Ce régime fut suivi pendant 4 mois et demi. Les premiers troubles qui apparurent relevaient d'un dé-

"ficit en potassium : polyurie, irritabilité, hypoten-
"sion orthostatique, faiblesse musculaire, troubles é-
"lectrocardiographiques, hypocalcémie. Ils disparu-
"rent par addition de potassium au régime. En prépa-
"rant les aliments, nous n'avions pas pensé que la mé-
"thode d'extraction utilisée éliminait aussi bien les
"vitamines hydrosolubles que le potassium.

"Il est par contre d'un intérêt considérable de no-
"ter qu'au cours des 10 semaines de privation potassi-
"que, le nombre des hématies baissa de 5.750.000 à
"4.900.000 par mm³, le taux d'hémoglobine de 15,5 à
"13,4 g pour 100 cc de sang, l'hématocrite de 48 à
"41,9 %, et que dans les 10 jours qui suivirent la nor-
"malisation de l'apport en potassium, les hématies re-
"montèrent à 5.350.000, l'hémoglobine à 14,4 et l'hé-
"matocrite à 45 % (après 4 mois et demi de privation
"en folates, ces chiffres seront de 4.500.000 par mm³,
"13,9 g % et 41,9 %). Il est donc possible que la ca-
"rence potassique produise une anémie soit par hémolyse,
"soit par dépression de l'hématopoïèse, soit par les
"deux. D'ailleurs l'index retérique fut de 10 au
"cours des 6 dernières semaines de privation potassique
"et fut de 7,5 ensuite. Les réticulocytes furent plus
"nombreux au cours des 10 premières semaines et des 10
"premiers jours d'apport en potassium, mais ceci peut
"être expliqué plus par la dépression des réticulocytes
"par la carence folique que par une éventuelle hémolyse.
"Le poids corporel ne changea pas durant les 3 semaines
"qui précédèrent et suivirent la normalisation de l'ap-
"port potassique et ceci permet d'éliminer une hémodilu-
"tion comme explication de l'anémie.

"Une insomnie et des troubles de la mémoire apparu-
"rent et s'accrochèrent progressivement durant les 4
"mois de régime carencé en folates. Au cours du cin-
"quième mois une irritabilité apparut, de plus en plus
"importante. Le trouble subjectif disparut après 48
"heures d'acide folique synthétique (PGA) par la bouche
"et fut donc attribué à la privation folique.

"Environ 8 heures après le début de la foliothérapie
"orale, une euphorie et une douleur sternale à l'en-
"droit de la dernière ponction médullaire apparurent
"et persistèrent jusqu'aux alentours de la 24ème heure.

"La première anomalie hématologique notée fut une
"augmentation du nombre moyen des lobes des noyaux
"des polynucléaires (déviation à droite de la formule
"d'Arneth). Une telle hypersegmentation était notée
"après 7 semaines de carence folique, alors qu'une
"franche macro-ovalocytose ne peut être observée avant
"la 19ème semaine (.. ..).

"Les anomalies morphologiques dans la moëlle sterna-
"le prélevée par ponction, apparurent très progressive-
"ment. Ce n'est pas avant le 8ème myélogramme, fait
"après 19 semaines de carence, que la moëlle fut nette-
"ment mégaloblastique. Le jour suivant, la thérapie
"tique par le PGA fut commencée. 48 heures après, la
"moëlle était redevenue normoblastique.

"Une carence martiale menaçait car la méthode d'ex-
"traction par l'eau pouvait avoir éliminé le fer uti-
"lisable des aliments et nous faisions deux prises de
"sang de 30 ml par semaine. Elle fut suspectée après
"15 semaines de régime sur l'absence d'augmentation du
"volume globulaire moyen (VGM) et du fer sérique. Une
"rapide augmentation du VGM après traitement martial
"per os confirma cette hypothèse. L'index sidéroblas-
"tique était peu important au début de l'étude et il
"n'augmenta pas au cours de celle-ci. Les taux de fer
"sérique en μ g pour 100 ml furent de 191 au début de
"l'étude, 187 après 4 semaines, 151 après 8 semaines,
"91 après 12 semaines, 91 après 16 semaines (le traite-
"ment martial fut institué à ce moment pendant 10 jours),
"115 après 17 semaines, 100 après 18 et 102 après 19 se-
"maines.

"L'anémie n'apparut pas avant 4 mois et demi et
"quand elle apparut ce fut brutalement. Il n'y eut
"pas de leucopénie et de thrombopénie. Vingt quatre
"heures après le début de la foliothérapie, la crise
"réticulocytaire s'amorçait et le taux des réticulo-
"cytes culminait à 2,1 % à la 72ème heure. Etant don-
"né que les réticulocytes restèrent à moins de 1 % ^{durant} une
"longue période antérieure, cette crise réticulocytaire
"peut être considérée comme une franche réponse théra-
"peutique. En outre, dans les 4 heures qui suivirent
"le début du traitement, le fer sérique chuta de 102 à
"72 µg pour 100 ml et fut de 83 µg/100 ml à la 24ème
"heure, confirmant ainsi que la crise réticulocytaire
"était bien un effet de la thérapeutique. La rapidi-
"té d'élévation du nombre des réticulocytes avec le
"traitement suggère que le début de la crise réticulo-
"cytaire dans une anémie mégaloblastique est d'autant
"plus précoce que la carence est moins profonde.

"Un autre argument en faveur d'une réponse hématolo-
"gique à l'acide folique fut le pic des plaquettes à
"395.000 par mm³, cinq jours après le début du traite-
"ment alors qu'au cours des 4 mois et demi de carence,
"il y avait entre 200.000 et 300.000 plaquettes/mm³.

"Ce sont les études biochimiques qui fournirent le
"premier stigmate d'une carence folique en montrant
"une chute du taux des folates sériques au-dessous de
"3 mg/ml dès la 3ème semaine. Donc, le taux des fo-
"lates sériques apprécié par la croissance de L casei,
"tout comme l'ascorbémie, reflète parfaitement un trou-
"ble d'apport et / ou de résorption de l'acide folique
"bien avant que les symptômes de la carence n'apparaîs-
"sent. Le taux sérique de la vitamine B₁₂ resta nor-
"mal.

"L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide
"formiminoglutamique (FIGLU) (.....) n'apparut pas avant
"la 14ème semaine de carence et n'atteignit jamais les
"taux élevés habituellement observés chez des patients

présentant une anémie mégaloblastique par carence folique.

"Les folates érythrocytaires () chutèrent progressivement pour atteindre la limite inférieure de la normale au 120ème jour, ce laps de temps répondant à l'élimination de la plupart des hématies formées avant la carence folique.

"Les cellules de la muqueuse buccale devinrent progressivement et imperceptiblement anormales durant la période de régime. Le liquide gastrique resta normal quantitativement et qualitativement, de même que l'acidité gastrique et la sécrétion de facteur intrinsèque. Différents tests de malabsorption furent tous normaux à la fin de l'étude : poids des graisses fécales pendant 5 jours, test au D-xylose, caroténémie, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines et taux de prothrombine.

"La biopsie jéjunale réalisée après 17 semaines et demi de carence était normale macroscopiquement, au binoculaire, au microscope ordinaire et au microscope électronique.

"Résumons la séquence d'apparition des stigmates biochimiques et hématologiques de carence folique. La première anomalie était biochimique : chute du taux sérique des folates par L casei au-dessous de 3 m μ g par ml. La première anomalie hématologique fut l'augmentation du nombre moyen des lobes des noyaux des polynucléaires neutrophiles. L'anémie fut la dernière anomalie observée.

"En nous référant à l'apparente relation existant entre la malabsorption de la sprue tropicale et la carence folique, il est nécessaire de souligner qu'un sujet présentant une carence folique pure d'origine alimentaire, non compliquée par d'autres déficits et non due à un agent antifolique, peut avoir une muqueuse jéjunale normale et aucun signe de malabsorption quand la mégalo-

"blastose apparaît

"Le sujet pesait 75 Kg au début de l'étude et 65
"à sa fin. La perte de poids était voulue, produi-
"te par la réduction de la ration calorique. Y au-
"rait-il eu une perte de poids sans cette réduction
"calorique ?

"Un aspect intéressant de la présente étude est
"que le sujet ne contracta pas le moindre rhume durant
"les 4 mois et demi de régime carencé. Or, la pério-
"de d'étude s'étalait d'Octobre à Mars et le volonta-
"re était sujet à de fréquents épisodes de coryza cha-
"que hiver depuis 17 ans. Il n'est pas possible de
"savoir si le virus du coryza ne peut vivre sans fola-
"tes ou s'il s'agit d'une coïncidence. Il serait in-
"téressant de faire une étude de l'effet de la carence
"folique sur les maladies virales et néoplasiques chez
"l'homme, comme cela a été fait chez la souris (...).

"Cette étude démontre qu'une carence folique pure
"d'origine alimentaire est expérimentalement réalisa-
"ble chez l'homme. Elle définit la séquence d'appa-
"rition des stigmates de carence (voir fig. 7 page 48),
"indique que les réserves en folates de l'homme sont
"épuisées en un peu plus d'un mois, et permet de défi-
"nir le besoin minimum quotidien en folates chez l'a-
"dulte. Celui-ci est de l'ordre de 50 µg".

2) Les troubles digestifs

L'un des buts de cette étude était de préciser si
une carence folique pure et primitive (d'apport) était
ou non capable d'induire des troubles digestifs (ano-
malie morphologique de la muqueuse jéjunale, troubles
de résorption). En effet, d'une part ce semble être
une conséquence logique de la carence folique, et d'au-
tre part, ce problème a déjà été soulevé à propos de la
physiopathologie de la sprue tropicale et est fort dé-
battu (17, 103).

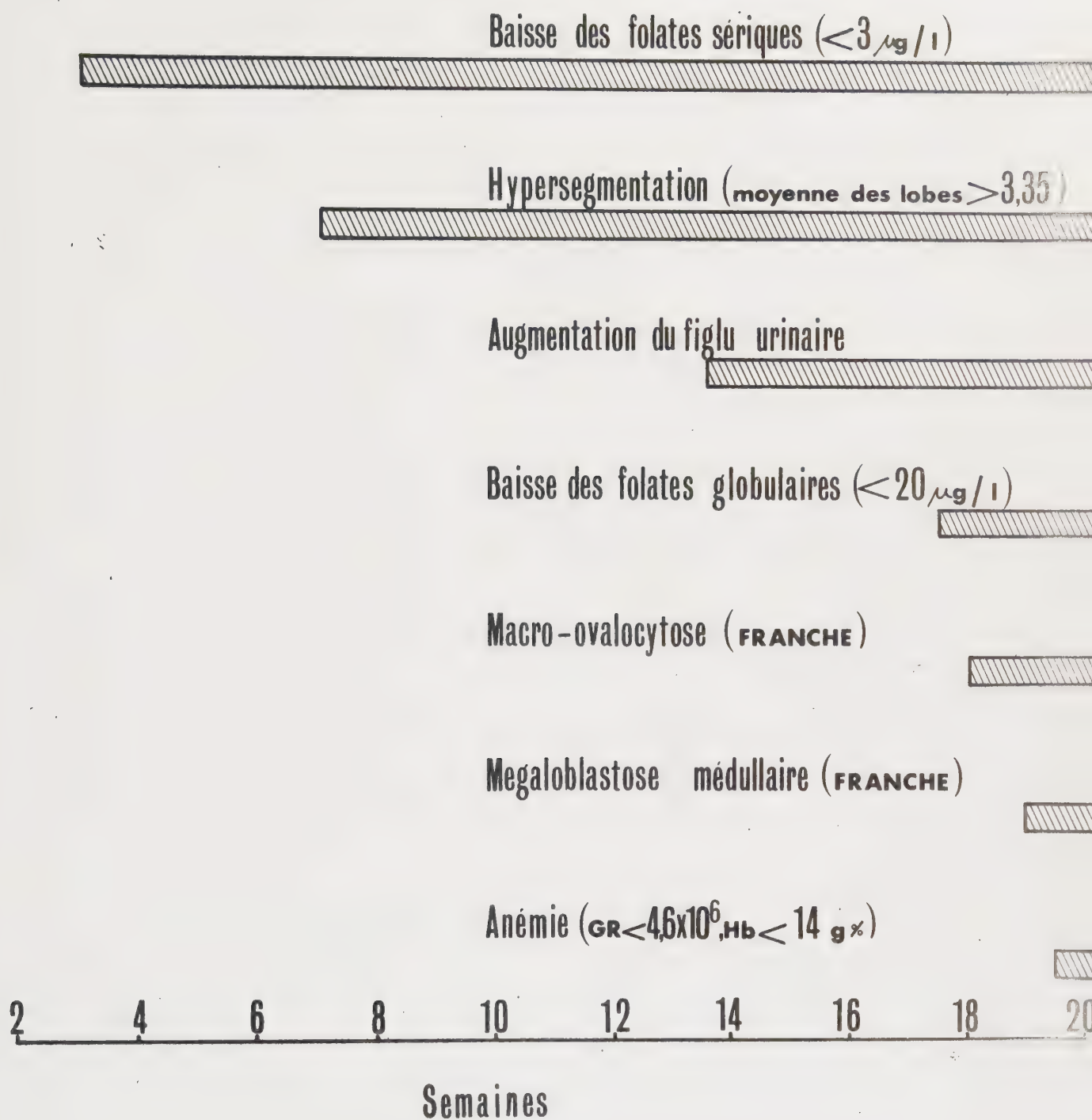


Fig. 7 : Séquence d'apparition des symptômes hématologiques et biochimiques au cours d'une carence folique (d'après HERBERT)

La première réponse d'HERBERT est négative. Mais dans deux communications ultérieures (49, 50) le même auteur apporte quelques explications. Tout d'abord, il confirme que la muqueuse jéjunale était bien normale. Ce qui peut vouloir dire que, soit elle n'est pas affectée par la carence folique, soit, ce qui est plus probable, elle capte la faible quantité de folates (5 μ g par jour) contenus dans l'alimentation pour ses propres besoins au cours de la résorption et aux dépens de la moëlle. Il est encore possible que l'épithélium digestif puisse utiliser préférentiellement les folates résorbés ou qu'il ait des besoins moins importants (49), ou que la tolérance médullaire à la carence soit moins bonne et que les troubles s'y manifestent plus rapidement (50).

WINAWER étudie 16 biopsies jéjunales réalisées chez 6 patients ayant une carence folique d'apport et une anémie mégaloblastique sévère (97). Les modifications morphologiques sont minimes, discutables et se retrouvent chez seulement quatre patients. Il souligne la disparité entre le syndrome hématologique et le syndrome digestif. Les anomalies de la muqueuse jéjunale ne seraient observées que tardivement et dans des carences très sévères si aucun autre processus ne vient s'associer au défaut d'apport comme cela est possible dans la sprue tropicale.

3) Les symptômes neuro-psychiques :

On connaît maintenant bien les troubles psychiques dus à la carence folique, les troubles neurologiques semblant l'apanage de la carence en vitamine B₁₂, primitive ou secondaire à une carence folique. L'insomnie, la perte de la mémoire, l'irritabilité sont fréquentes. De nombreuses études faites sur des malades mentaux non épileptiques et sur des épileptiques traités ou non ont montré la grande incidence de la carence folique et de l'amélioration des troubles psychiques par la foliothérapie associée ou non à la vitamine B₁₂.

(2, 3, 15, 18, 27, 34, 35, 57, 73, 76, 80, 81).

Ceci est tout à fait logique quand on connaît l'importance de l'acide folique dans le métabolisme cérébral (81, 83, 91, 92). REYNOLDS étudie l'incidence de la carence folique chez des malades mentaux de gériatrie (81). Elle apparaît de l'ordre de 67 à 80 %. Ces malades étaient le plus souvent frappés de démence sénile et, suggérant la responsabilité d'une carence folique, l'auteur souligne le véritable cercle vicieux qui se crée : l'état psychique entraîne une mauvaise hygiène alimentaire, une carence d'apport en folates qui aggrave les symptômes mentaux.

G - TOXICITE . =====

L'acide folique a longtemps été considéré comme non toxique : des doses énormes (600 mg/kg de souris) finissaient par tuer en provoquant des lésions rénales par précipitation de l'acide folique dans les tubes. On ne connaissait aucune propriété pharmacodynamique attribuable à l'acide folique. Administré à un homme normal, il ne modifiait pas l'équilibre hématologique : on ne fait pas de polyglobulie par l'acide folique.

HUNTER ayant constaté une chute du taux sérique de la vitamine B-12 après administration d'acide folique pendant trois mois chez des malades épileptiques, décide de tester l'acide folique (à des doses de 15 mg/j.) chez un groupe de 14 volontaires en bonne santé, pendant trois mois (58). L'essai doit être arrêté au bout d'un mois car la plupart des volontaires présentent des troubles divers : gastro-intestinaux, insomnie, rêves colorés, irritabilité, sensation de malaise, excitation, hyperactivité. HUNTER explique ces troubles par une action toxique directe sur le métabolisme cérébral. BLAIR, à partir de ces travaux, émet l'hypothèse que des quantités supraphysiologiques d'acide folique débordent les mécanismes d'ac-

tivation et que le PGA libre en excès pourrait entrer en compétition avec les formes actives, telle FH_4 (I4). Dans l'expérience de HUNTER, aucune modification hémato-
logique n'est apparue et, si le taux des folates sériques atteint des valeurs très élevées (supérieure à 120 μ g par l), le taux de vitamine B.12 ne bouge pas.

CHAPITRE QUATRIEME

P H Y S I O P A T H O L O G I E

1) L'entité .

Bien que rare, l'entité pathologique associant une épilepsie traitée par certains anti-comitiaux, une mégaloblastose et une carence folique, a été décrite un nombre de fois suffisamment élevé -de l'ordre de cent cinquante- pour qu'il ne s'agisse pas d'une simple coïncidence. Une meilleure compréhension de chacune des données permet maintenant de parler d'anémies mégaloblastiques PAR carence folique DUE à certains anti-épileptiques

2) Les relations de cause à effet :

En effet, les médicaments sont à l'origine des troubles car, d'une part l'arrêt de la thérapeutique entraîne une guérison de la déplétion folique et du syndrome hématologique, d'autre part, tous les anti-comitiaux ne sont pas en cause. La responsabilité directe de l'épilepsie est ainsi éliminée -on avait pensé à un moment que l'épilepsie et la mégaloblastose pouvaient relever d'un même trouble métabolique-. Enfin, aucune autre cause connue de mégaloblastose n'est retrouvée.

La carence folique, nous venons de le voir, est secondaire à la prise des anti-comitiaux. Elle est responsable de la mégaloblastose car il n'existe pas, le plus souvent, de déficit en vitamine B.12 et la foliothérapie guérit toujours le syndrome hématologique.

3) Place de chaque élément .

L'épilepsie est le terrain qui ne semble jouer aucun rôle, si ce n'est par le biais d'une carence alimentaire modérée comme nous allons le voir.

La thérapeutique est une conséquence obligatoire de l'épilepsie et la cause réelle du désordre métabolique.

La carence folique, qu'elle soit qualitative ou quantitative, est le trouble fondamental régissant la symptomatologie.

Le syndrome hématologique peut être considéré à un double point de vue. D'une part, la mégaloblastose, et à plus forte raison d'autres anomalies mineures et plus précoces, révèlent le déséquilibre métabolique dû à la thérapeutique et les anomalies hématologiques prennent alors une valeur sémiologique considérable. D'autre part, lorsque l'anémie est sévère, elle est en elle-même une complication.

Nous allons nous attacher ici à revoir les différentes données physiopathologiques permettant d'enchaîner d'une manière compréhensible d'une part, la mégaloblastose à la carence folique, et d'autre part, la carence folique à la prise de certains anti-convulsivants.

B - LA MEGALOBLASTOSE :

=====

Le concept d'anémie mégaloblastique recouvre trois éléments. Premièrement, il existe un ensemble d'anomalies morphologiques visibles dans la moëlle osseuse, le sang périphérique et même au niveau des cellules des muqueuses digestives et vaginales. Deuxièmement, à cet ensemble d'anomalies morphologiques correspond un certain nombre de causes variées. Troisièmement, il semble que les anomalies morphologiques soient sous la dépendance d'un défaut de synthèse des nucléo-protéïnes.

1) Première constatation objective : les anomalies morphologiques (12, 77, 99, 104).

Le mégalo-blaste est une cellule géante, avec un noyau jeune dont la chromatine est finement perlée, anormalement dispersée dans la substance nucléaire, un cytoplasme très basophile, évolué. Il existe un ASYNCHRONISME HISTOLOGIQUE NUCLEO-CYTOPLASMIQUE.

Les mitoses sont assez nombreuses, souvent anormales, mais si on ramène leur nombre au taux élevé de cellules jeunes peuplant la moëlle, le pourcentage en est faible. Il semble que la durée de la mitose est allongée.

2) Deuxième constatation objective : les anomalies histo-chimiques (77, 99, 104).

Le taux d'ADN nucléaire est normal ou légèrement augmenté et sa synthèse est augmentée et persiste aux stades érythroblastiques "mûrs". Il est fréquent de noter des anomalies chromosomiques. L'ARN est synthétisé à un taux plus élevé que l'ADN et existe en quantité anormalement importante dans le cytoplasme (d'où la basophilie). Plus qu'aux taux absolus, il convient d'attacher une importance à l'AUGMENTATION DU RAPPORT ARN/ADN. Le cytoplasme est largement chargé en hémoglobine.

3) Nature de la (ou des) perturbation métabolique (34, 55, 72, 77, 99, 104).

La constatation de l'ensemble des anomalies morphologiques et histo-chimiques, de leur prédominance dans les tissus où les synthèses protéïques sont les plus intenses, avait depuis longtemps permis de pressentir qu'une perturbation du métabolisme des acides nucléïques était responsable de la formation d'une anémie mégalo-blastique. De même, la connaissance du rôle métabolique des corps dont la carence entraîne une mégaloblastose.

blastose autorise à suggérer pour la formation du mégalo-
blastose, l'enchaînement suivant : carence en vita-
mine B₁₂ ou en folates, anomalie de la synthèse des
nucléoprotéïnes, troubles de la maturation de l'éry-
throblaste.

La nature précise de la (ou des) perturbation mé-
tabolique reste mystérieuse. En outre, un certain
nombre de données n'ont été jusqu'ici établies que
sur des bactéries et ne peuvent être adoptées sans ré-
serve en pathologie humaine.

Qu'il s'agisse d'une carence folique, ou d'une ca-
rence en vitamine B₁₂, ou des deux, il semble que ce
soit la synthèse de l'ADN qui est la plus touchée.
En effet, en cas de carence folique, s'il y a une di-
minution de la synthèse des bases puriques composantes
de l'ARN et de l'ADN, il y a un défaut de la méthyla-
tion de l'uracile en thymine, laquelle thymine est spé-
cifique de l'ADN. En cas de carence en vitamine B₁₂,
outre les actions liées au "piégeage des folates dans
la N⁵-méthyl-FH₄ Trap", il y a dépression de la trans-
formation des ribonucléotides en désoxyribonucléotiques,
le désoxyribose étant spécifique de l'ADN. (voir figu-
re 8 page 57)

4) Comment expliquer que la mégalo-
blastose soit si rare
au cours des traitements anti-épileptiques alors que
la carence folique y est si fréquente ?

La mégalo-
blastose est une complication rare des
traitements anti-épileptiques. Elle est notée envi-
ron 5 fois pour mille malades traités (4). Par con-
tre la simple augmentation du volume globulaire moyen
est fréquente, de l'ordre de 40 % pour HAWKINS (40),
et la baisse du taux des folates sériques très fré-
quente, pour ne pas dire la règle, de l'ordre de 75 %
pour REYNOLDS (79), 58 % pour KLIPSTEIN (60).

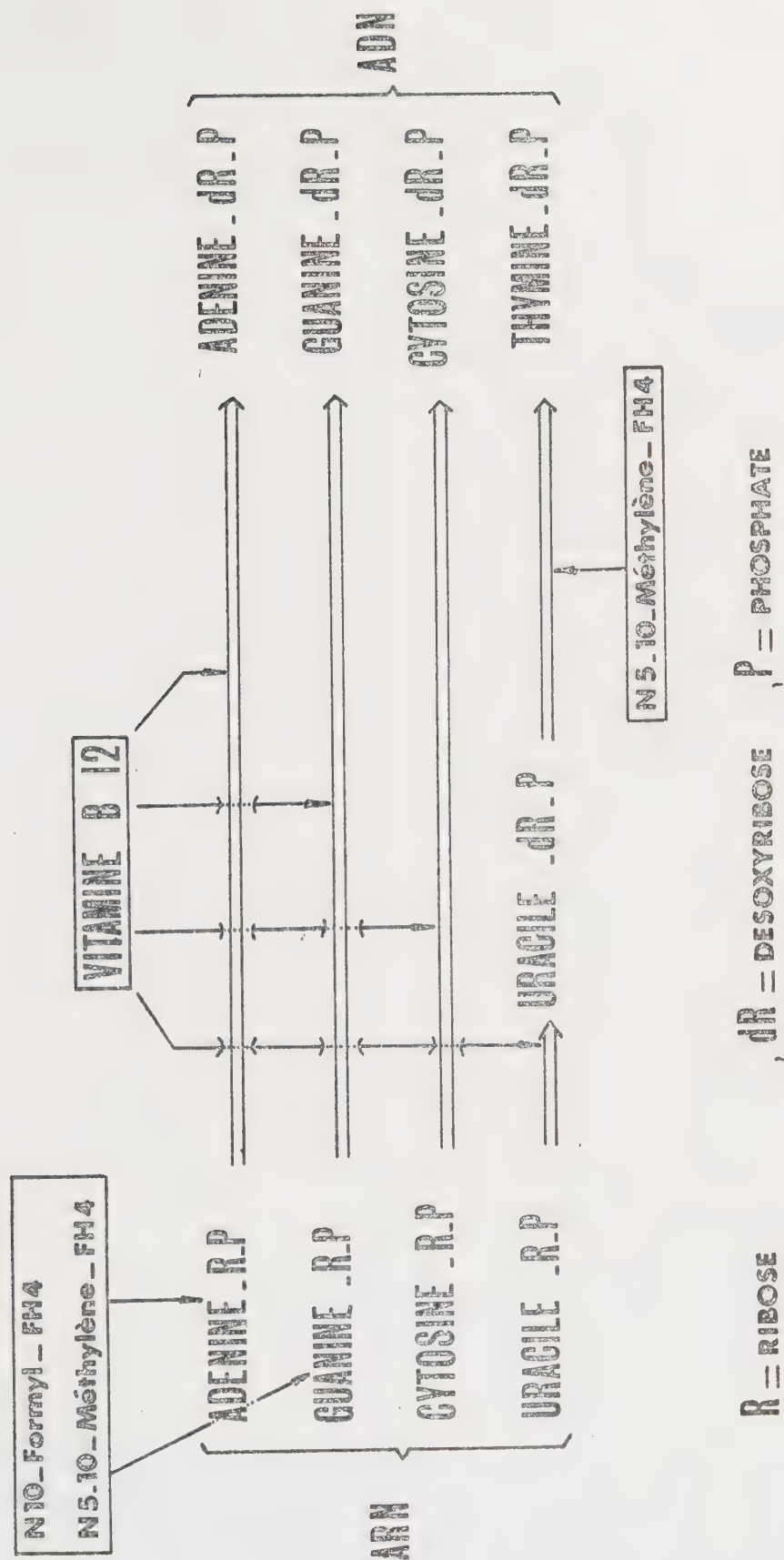


Fig. 8 : Actions de l'acide folique et de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN (d'après ZITTOUN)

On sait, et HERBERT l'a confirmé dans son expérimentation, que le taux bas des folates sériques et la macrocytose sont des manifestations "pré-mégalo-blastiques" ou "infra-mégalo-blastiques", soit précédant la survenue de la mégalo-blastose, soit témoignant à minima du trouble métabolique.

Pour expliquer la différence de fréquence, on peut invoquer les quatre facteurs temps, seuil, favorisant et terrain sans qu'il soit possible de trancher entre eux, ni d'affirmer que l'un ou l'autre joue un rôle prédominant. La mégalo-blastose peut n'être qu'une complication tardive demandant, pour un degré de carence donné, un certain laps de temps pour se constituer, les stocks mettant beaucoup plus longtemps à s'épuiser si la carence n'est pas absolue. La mégalo-blastose peut n'apparaître que si la carence folique est suffisamment intense. La mégalo-blastose peut n'apparaître qu'une fois existé un facteur favorisant additionné à la prise d'anti-convulsivants (carence d'apport, alcoolisme, grossesse par exemple). Enfin, la mégalo-blastose peut n'apparaître que chez des sujets prédisposés (par anomalie génétique par exemple).

Enfin, signalons que la constatation d'une anémie mégalo-blastique ne résulte pas, le plus souvent, de la même démarche d'espionnage que la constatation d'un taux bas des folates sériques ou d'une simple macrocytose. En effet, la mégalo-blastose est parlante cliniquement et est souvent une découverte de clinicien, alors que les deux autres stigmates sont fréquemment des découvertes d'examens systématiques faits par un chercheur.

C - LA CARENCE FOLIQUE - GENERALITES :

On peut logiquement admettre que la carence folique due aux anti-épileptiques relève soit d'un trouble de la

réabsorption, soit d'un trouble de l'utilisation, soit d'un excès de dégradation ou de l'élimination.

Mais quel que soit le point d'action sur le métabolisme folique, on peut tout aussi logiquement admettre que le mécanisme intime de l'action des anti-comitiaux relève, soit d'un mécanisme toxique direct, soit d'une action par analogie structurale entre les trois médicaments incriminés et l'acide folique, comme l'a suggéré le premier GIRWOOD en 1956 (33).

Nous allons essayer d'analyser brièvement ces analogies de structure; puis nous verrons un à un les différents travaux venant étayer les différentes hypothèses qui tentent d'expliquer le mécanisme de la carence folique.

D - LES ANALOGIES STRUCTURALES

Il n'est qu'à regarder les figures 2, 3 et 5 pages 23, 26 et 34 pour noter la ressemblance des cycles entre d'une part la phénytoïne et le site actif de l'acide folique (N5-C6-C9-N10-radical mono-carboné) (48), et d'autre part, le phénobarbitale et la primidone et le cycle pyrimidique de l'acide folique (40) et peut être le site actif de l'acide folique.

Quoiqu'il en soit, si cette analogie structurale existe, et si compétition il y a, elle peut se faire à n'importe quel niveau du métabolisme folique (réabsorption, utilisation...) et d'une façon ou d'une autre (blocage d'un récepteur, dépression d'un système enzymatique). Nous n'en savons pas plus, contrairement à nos connaissances précises concernant par exemple les mécanismes d'inhibition compétitive des substances médiatrices du système neuro-végétatif.

Quels sont les arguments en faveur d'une action compétitive par analogie structurale ? On retiendra deux arguments de valeur

Premièrement : les autres médicaments entraînant une carence folique - nous mettons à part le problème des anti-foliques proprement dits, utilisés en carcinologie - présentent eux aussi des analogies structurales avec l'acide folique (cycle pyrimidine de la pyriméthamine ressemblant au phénobarbital - cycle pentagonal du nitrofurane et de la cyclosérine rappelant la formule de la phénytoïne. (Voir fig. 2 page 23).

Deuxièmement, on a montré qu⁵¹ la phénytoïne pouvait déprimer le taux des folates sériques, l'injection de PGA déprimait de même le taux de phénytoïne circulante chez un malade recevant cette médication (93).

Un troisième argument peut être avancé, mais avec réserve - c'est celui du dosage thérapeutique. En effet, il y a une différence trop grande entre les besoins physiologiques et les doses pharmacologiques d'acide folique utilisées en cas de carence folique pour que l'on puisse parler d'action compétitive entre les folates et les anti-épileptiques.

Le seul argument contre une action compétitive par analogie structurale est le manque de preuve pour.

E - LE RÔLE ADJUVANT DE LA CARENCE D'APPORT :

=====

1) Diminution de l'apport alimentaire .

Le seul facteur favorisant de la carence folique due aux anti-convulsivants, qui ne puisse être considéré que comme une coïncidence, est l'insuffisance d'apport alimentaire en folates (64). Si le plus souvent la diète est normale (79), il n'en est pas moins certain que nombre d'épileptiques, débiles mentaux profonds, ont une hygiène alimentaire souvent insuffisante.

Le problème est d'ailleurs le même, mais pour des raisons économiques et sociales, chez les personnes âgées abusant de somnifères barbituriques

C'est le facteur alimentaire que HERBERT évoque pour expliquer la répartition géographique de cette complication de la thérapie anti-coagulante (50). Il existe en effet une nette prédominance dans les pays anglo-saxons et tout particulièrement en Grande-Bretagne où les habitudes culinaires imposent une longue ébullition des aliments (17, 50, 60). En 1966, on comptait 95 cas d'anémies mégalo-blastiques dues aux anti-épileptiques, dont 61 dans les pays anglo-saxons, 8 aux Etats-Unis, 1 en Australie, 2 au Canada, 1 en Argentine, les 20 restants relevant 7 fois de la Scandinavie et 13 fois de l'Europe Occidentale dont 4 fois en France (53).

2) Diminution de la synthèse bactérienne

Si, comme nous l'avons vu, les folates d'origine intestinale ne semblent jouer qu'un rôle minime dans la réponse aux besoins humains et ne sont pas suffisants à eux seuls pour éviter une carence folique en cas de restriction des apports alimentaires (46), cela ne veut pas dire que ces folates d'origine intestinale ne sont pas résorbés et même ne sont pas un complément nécessaire des apports alimentaires. Il a été montré que dans un syndrome de l'anse aveugle il pouvait y avoir des taux très élevés des folates sériques, et que cette élévation n'était pas due à la carence en vitamine B₁₂ (par consommation bactérienne de cette vitamine dans l'anse exclue). Il est probable que c'est la pullulation microbienne qui est responsable de l'augmentation des folates d'origine saprophytique, dans un endroit du grêle où ceux-ci peuvent être résorbés (10, 61). Ainsi, ayant montré que les folates d'origine intestinale pouvaient être résorbés, on est en droit d'imaginer comme hypothèse une diminution de la synthèse bactérienne

ne par action des anti-épileptiques sur les colonies microbiennes du tractus digestif. Mais si l'on a montré que certains anti-comitiaux inhibaient la croissance de certaines bactéries folate-dépendantes (6), on ne connaît pas leur action sur des bactéries folate-productrices.

F - CARENCE DE RESORPTION ?

=====

C'est sur l'hypothèse d'un trouble de la résorption des folates induit par les anti-comitiaux, que les différents auteurs se sont le plus penchés. Nous allons d'une manière un peu arbitraire, présenter d'abord quelques travaux donnant consistance à cette hypothèse, puis nous verrons ensuite quels arguments nous pouvons dégager en faveur ou contre tel ou tel mode d'action des anti-épileptiques : altération structurale de la muqueuse digestive, perturbation du système hydrolysant, inhibition du transport actif des folates.

1966 - MEYNELL (68)

Le taux des folates sériques (dosés par *L. casei*) et l'excrétion urinaire d'acide folique (*S. faecalis*) sont appréciés après administration d'une dose test de 5 mg de PGA, immédiatement et deux heures après la prise d'un anti-convulsivant. Dans le 1er cas, les folates sériques et l'excrétion urinaire restent bas, dans le deuxième, ces valeurs atteignent un taux normal.

1967 - DAHLKE et MERTENS-ROESLER (26) :

La résorption de l'acide folique est étudiée chez un adulte traité par la phénytoïne per os. Le sujet absorbe 600 µg de PGA, 20 heures, 16 heures, 12 heures, 4 heures avant la prise de phénytoïne et enfin au même moment. Le taux des folates sériques apparaît d'autant plus élevé que le PGA a été absorbé à distance de la phénytoïne.

Ainsi pour 20 heures, la résorption est normale, et de 16 à 0 heure elle est de plus en plus réduite. Parallèlement, la clearance tissulaire de l'acide folique est plus rapide et l'excrétion rénale d'acide folique diminue

1969 - HEPNER (41) :

La résorption du PGA marqué par le tritium est étudiée chez le rat. Par une sonde placée dans le jéjunum on administre successivement 1,5 μ g de PGA seul, puis 1,5 μ g de PGA immédiatement après 5 mg de phénytoïne, puis 15 μ g de PGA seul et avec phénytoïne, puis 1,5 μ g de PGA alors que la phénytoïne est donnée par voie sous-cutanée. Dans le premier cas, 74 % du PGA est résorbé; dans le deuxième, 58 %, si le PGA est donné à la dose de 15 μ g, il n'y a pas de différence de résorption avec ou sans phénytoïne; enfin, dans le quatrième cas, la résorption est de 74 %.

1970 - GERSON et l'équipe d'HERBERT (32) :

L'expérience d'HEPNER est reprise chez l'homme. Le pourcentage de résorption sans et avec phénytoïne passe de 36 % à 19 %. Le pourcentage n'est pas influencé par la quantité de phénytoïne administrée.

Que conclure ?

Il apparaît hautement probable qu'une anomalie de la résorption de l'acide folique soit, au moins en partie, responsable de la baisse du taux des folates sériques dans les traitements anticonvulsifs. Mais toutes ces études n'ont utilisé que le seul PGA et non pas les folates tels qu'ils se présentent dans l'alimentation et le seul médicament testé a été la phénytoïne.

L'inhibition de la résorption semble dépendre de l'intervalle de temps entre l'absorption de la phénytoïne et de l'acide folique. Pour DAHLKE, cet intervalle va jusqu'à 16 heures, ce qui couvrirait largement l'interval-

le entre chaque prise de médicament chez l'homme (en général absorbé matin, midi et soir)

Enfin, n'oublions pas qu'il s'agit là d'études expérimentales et que si les cliniciens n'ont jamais mis en évidence de trouble de la résorption, leur démarche n'avait pas la même motivation et les méthodes n'étaient pas non plus les mêmes.

1) Les anti-convulsivants altèrent-ils la structure de la muqueuse digestive ?

Il semble douteux qu'un éventuel défaut de résorption de l'acide folique, soit en relation directe avec une action toxique des médicaments sur la muqueuse digestive (71). Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune anomalie morphologique de la muqueuse digestive qui soit imputable aux seuls anti-convulsivants. Mais il n'est pas impossible que les anti-épileptiques en créant une carence folique, entraînent des altérations de cette muqueuse par diminution des synthèses protéiques nécessaires à son renouvellement. Ainsi serait créé un véritable cercle vicieux, un peu comme cela a été proposé pour expliquer les troubles de la sprue tropicale. Ceci n'est pas démontré.

2) Les anti-convulsivants agissent-ils sur l'hydrolyse des polyglutamates alimentaires ?

Cette hypothèse est séduisante. Il est facile d'imaginer une action inhibitrice des anti-comitiaux sur les conjugasas hydrolysant les polyglutamates alimentaires, ce qui entraverait leur résorption. Le mode d'action sur l'enzyme pourrait se faire, soit par inhibition compétitive, soit par répression enzymatique, soit par altération biochimique. Peut-on retenir en faveur de cette hypothèse, l'action curative du PGA qui ne nécessite pas d'hydrolyse préalable à sa résorption.

Mais, voyons les travaux expérimentaux, car de nombreux auteurs ont travaillé sur cette question (8, 10, 26, 54, 85, 90, 95, 96)

En 1967, DALHKE et MERTENS-ROESLER étudient in vitro l'action de la phénytoïne sur l'activité de différentes conjugases d'origine duodénale (prélevées avant et après stimulation par la sécrétine), sérique, pancréatique (d oiseau), appréciée sur la croissance de *Lactobacillus casei* en présence de polyglutamates d'une diète standard (26). L'activité des conjugases duodénales et sériques est égale ou supérieure à celle des conjugases pancréatiques. Cette activité n'est pas modifiée par la phénytoïne, c'est à dire que la croissance de *L. casei* n'est pas modifiée par ce médicament

Le sujet d'étude est un épileptique de 54 ans. Il présente une anémie mégaloblastique imputable à la phénytoïne et au phénobarbital. Les auteurs ont l'idée de le traiter par du pancréas de poulet, tout en poursuivant le traitement anti-comitial, et le malade présente une réponse hématologique. Pour expliquer cette contradiction entre l'absence d'action de la phénytoïne sur les conjugases in vitro et l'effet thérapeutique d'un apport de cette enzyme in vivo, les auteurs invoquent une augmentation de la libération des folates utilisables à partir des aliments, l'impossibilité pour la conjugase endogène d'avoir une action dans le milieu alcalin du duodénum, l'hypothèse que l'homme résorbe préférentiellement les diglutamates libérés par l'action de la conjugase pancréatique du poulet au monoglutamates libérés par les conjugases intestinales.

Un an plus tard, HOFFBRAND et NECHELES choisissent 18 sujets, dont 6 épileptiques traités depuis plus d'un an par la phénytoïne et 12 volontaires, ayant un taux normal des folates sériques et de la vitamine B₁₂ (54). Ils étudient la résorption de 200 µg de polyglutamates et de 200 µg de PGA avec et sans 100 mg de phénytoïne.

Le pic sérique des folates résorbés apparaît plus bas chez la plupart des sujets si les polyglutamates sont donnés avec la phénytoïne. Par contre, la résorption du PGA n'est pas perturbée. L'étude in vitro montre une diminution par la phénytoïne de l'activité des conjugases de la muqueuse jéjunale humaine.

La même année, ROSENBERG, reprenant la même étude chez des volontaires, trouve des résultats identiques (85).

En 1969, BAUGH et BRUMPFICK étudient in vitro l'effet de la phénytoïne sur les conjugases humaines d'origine intestinale, hépatique et cérébrale (8). Ils concluent à une absence d'effet de ce médicament sur ces conjugases. Sur un plan technique, leur méthode d'investigation diffère de celle des autres auteurs par le fait que l'activité de l'enzyme n'est pas appréciée par la croissance de *L. casei*, mais par des méthodes isotopiques utilisant le ^{14}C sur l'un ou l'autre des acides glutamiques des folates. Les résultats de BAUGH sont confirmés en 1970 par BERNSTEIN et ses collaborateurs (86).

Notons ainsi une certaine disparité des résultats. De plus, les auteurs apportant des arguments pour une altération du système enzymatique hydrolysant, retrouvent une résorption normale du PGA (54, 85) à l'inverse de ce qu'avaient noté d'autres auteurs (26, 32, 41, 68). Mais les buts et les protocoles expérimentaux n'étaient pas les mêmes.

3) Les anti-convulsivants s'opposent-ils au transport actif des folates à travers la muqueuse intestinale ?

L'inhibition du transport intestinal actif est une des hypothèses les plus séduisantes et vers laquelle nombre d'auteurs penchent. Les arguments pour ou contre n'ont rien de formel. En sa faveur, retenons les différents travaux montrant une diminution de la

réabsorption du PGA sous l'action de la phénytoïne (26, 32, 41, 68, 96, 105), une absence d'inhibition du système des conjuguases (8, 10, 26) dans la mesure où il est acquis que trouble de la réabsorption il y a. Contre, nous retiendrions les constatations inverses faites par HOFFBRAND et ROSENBERG (54, 85).

HEPNER et l'équipe d'HERBERT font intervenir comme cause possible du trouble de la réabsorption induit par la phénytoïne l'inhibition que ce produit exerce sur l'ATPase intestinale (42, 105). Le mécanisme intime de cette inhibition du transport actif pourrait relever d'une action par analogie structurale (blocage du transporteur, dépression d'un système enzymatique...).

4) Autres anomalies de la réabsorption

Un trouble de la réabsorption de la vitamine B₁₂ et / ou du D-Xylose a été noté plusieurs fois (26, 36, 65, 67, 68, 78). Ce trouble peut être théoriquement imputable soit aux anti-épileptiques, soit à la carence folique. N'ayant jamais mis en évidence de malabsorption isolée de ces deux produits au cours des traitements anti-convulsivants, et la foliothérapie faisant toujours rentrer les choses dans l'ordre, il semble que ce soit la carence folique qui entrave secondairement la réabsorption de la vitamine B₁₂ et / ou du D-Xylose, sans doute par altération de la muqueuse digestive. Ainsi le syndrome hématologique peut-il se trouver aggravé.

G - CARENCE D'UTILISATION

Il peut y avoir perturbation de l'utilisation de l'acide folique réabsorbé de quatre façons. Les anti-convulsivants peuvent le déplacer de sa protéine plasmique de transport, interférer avec la biosynthèse des

formes actives, avec leurs fonctions, ou entraîner une surconsommation d'acide folique.

1) Déplacement de la protéine de transport :

En 1962, OPPENHEIMER montre que la phénytoïne est capable de déplacer la thyroxine marquée à l'iode I¹³¹ de son alpha-globuline de transport (75). Un apport accru de thyroxine marquée inverse cet effet, suggérant une compétition entre ces deux corps. Le même auteur met alors en évidence les analogies de structure entre les deux corps.

KLIPSTEIN, reprenant ce travail, suggère la possibilité d'une action semblable de la phénytoïne sur l'acide folique et son transporteur plasmatique (60). Ceci n'a jamais été démontré.

2) Interférence avec la biosynthèse des formes actives ou avec leurs fonctions.

Il n'est pas possible de dissocier en deux paragraphes l'étude de ces deux sites d'action théoriques car les formes actives sont multiples et leur biosynthèse n'est souvent que ^{le} résultat d'un processus biochimique dans lequel l'acide folique est impliqué comme coenzyme. Les travaux concernant cette question sont peu nombreux et les résultats peu probants. Nous ne ferons donc que les citer.

En 1962, BAKER étudie le mécanisme de la toxicité de la primidone chez deux microorganismes, *Crithidia fasciculata* et *Escherichia coli* (6). Il montre que le métabolisme de l'acide folique est inhibé par la primidone à trois niveaux. Il y a perturbation des réactions entraînant la réduction du PGA en FH₂, dépression du métabolisme des ptéridines non conjuguées et inhibition de la phosphorylation de la thymidine. L'auteur ne retrouve aucun effet de ce médicament sur la croissance de *L. casei*.

HERBERT ayant noté la ressemblance entre le cycle pentagonal du N5-IO-méthine-FH₄ (voir fig.5 page 34) et de la phénytoïne (voir fig.2 page 23), suggère l'hypothèse d'une inhibition compétitive de la conversion du N5-IO-méthine-FH₄ en N5-méthyl-FH₄ (voir fig.6 page 40) par les anti-convulsivants (48).

C'est GIRWOOD, nous l'avons vu, qui a attiré l'attention sur la similitude de structure entre le phénobarbital et l'acide folique (33). Ces deux corps contenant un cycle pyrimidine, il est logique d'imaginer une inhibition de la synthèse des pyrimidines par le phénobarbital. KLIPSTEIN apporte en 1964 un support à cette hypothèse en étudiant l'effet du phénobarbital sur la croissance de E. coli (60). Ce médicament inhibe la croissance du micro-organisme. Etant donné que cette inhibition est levée par l'apport d'uracile, de cytosine, de thymine et des nucléosides et nucléotides respectifs, elle est pas levée par les précurseurs des pyrimidines (acides orotique et orotidylique), on en conclut que le phénobarbital intervient dans cette chaîne métabolique en entravant la conversion de l'acide orotidylique en acide uridylique.

Etudiant l'effet des anti-convulsivants sur trois systèmes enzymatiques - la FH₂-réductase, la N5-IO-méthylène-FH₄-déhydrogénase et la FH₄-formylase- HAMFELT n'observe aucune inhibition (37). Mais toutes les enzymes intervenant dans le métabolisme des folates n'ont pas été étudiées.

3) Surconsommation d'acide folique

C'est par esprit de système et en nous référant aux connaissances concernant le métabolisme des folates dans les néoplasies ou les infections chroniques, que nous envisageons cette hypothèse. En fait, nous n'avons retrouvé aucun argument pour ou contre.

C'est le même esprit de système qui nous fait évoquer un éventuel excès de dégradation des folates pour expliquer la carence folique due aux anti-épileptiques. En fait, là encore, rien ne vient étayer cette hypothèse.

Deux fois dans la littérature, un excès d'élimination urinaire de l'acide folique a été évoqué. Le premier, STOKES soulève le problème, sans apporter d'argument expérimental ou théorique (89). Au cours de leur très complète étude, DAHLKE et MERTENS-ROESLER déterminent l'action de la phénytoïne sur l'excrétion rénale d'acide folique (26). Elle apparaît d'autant plus faible que la prise d'acide folique est plus rapprochée de celle de la phénytoïne (cf. plus haut). On peut en conclure que l'abaissement de la courbe de résorption de l'acide folique témoigne bien d'un trouble de la résorption et non d'une activation de l'excrétion urinaire. De la même manière, l'abaissement du taux tissulaire des folates dans les carences foliques dues aux anti-épileptiques montre bien que la phénytoïne ne déprime pas le taux sanguin des folates en augmentant leur captation tissulaire.

C O N C L U S I O N

Exposer les différentes données physiopathologiques concernant les anémies mégaloblastiques par carence folique due aux anti-épileptiques, nous a paru nécessiter un long préambule. En effet, de même qu'un juge d'instruction cherche à s'imprégner des personnalités du coupable et de la victime pour mieux comprendre le crime, il nous a fallu faire le point des connaissances les plus récentes sur les anti-épileptiques et sur l'acide folique.

Après avoir présenté une observation personnelle qui a été le prétexte à cette étude, nous avons esquissé un portrait des "coupables". La Phénytoïne, le Phénobarbital, la Primidone sont trois anti-convulsivants largement utilisés, essentiellement dans le grand mal épileptique. Le mécanisme de leur action anti-comitiale est inconnu. Les travaux les plus récents ont montré que la Phénytoïne interférerait avec le fonctionnement normal d'une enzyme, la Na-K-ATPase, régissant les mouvements des ions sodium et potassium à travers la membrane cellulaire. CHANARIN puis REYNOLDS ayant constaté la grande fréquence de la carence folique au cours des traitements par ces médicaments, et l'effet parfois aggravant de l'acide folique sur le syndrome épileptique, se sont demandés si l'effet thérapeutique des anti-comitiaux n'était pas lié à la carence folique. Cette question reste sans réponse, mais pose un problème important : en dehors du grand tableau d'anémie mégaloblastique, faut-il traiter la carence folique due aux anti-épileptiques ? Nous adoptons personnellement l'attitude suivante : toute carence folique diagnostiquée sur un taux bas des folates sériques ou sur une augmentation du volume globulaire moyen, doit être traitée, car on observe presque toujours une amélioration de la vie psychique des malades. Un accroissement de la fréquence des crises comitiales imposera un arrêt de la foliothérapie.

La personnalité de la "victime" semble être d'une richesse particulière. Aborder une étude, même sommaire, sur l'acide folique, nous fait pénétrer dans le monde d'un de ces métabolites centraux de l'économie biologique. Mais là encore, c'est l'inconnu. Dans ce troisième chapitre, nous avons insisté sur quatre points : la résorption intestinale de l'acide folique, la cinétique et la valeur des stigmates de carence folique en reprenant la remarquable observation réalisée par HERBERT, le rôle des folates dans la synthèse des protéines et les interrelations de l'acide folique avec un autre métabolite d'importance : la vitamine B 12.

Il restait à expliquer le "crime". Nous avons voulu procéder en trois temps. Tout d'abord, nous avons vu comment se définissait le concept d'anémie mégalo-blastique par carence folique due aux anti-épileptiques. Ensuite, nous avons voulu comprendre comment une carence folique pouvait entraîner un trouble de la maturation des érythroblastes aboutissant à la formation du mégalo-blaste. La physiopathologie de cette cellule anormale reste obscure. En dehors de deux constatations objectives : l'asynchronisme histologique nucléocytoplasmique et l'augmentation du rapport ARN/ADN, tout n'est que supposition.

Reprenant d'une manière systématique les différents points d'action possibles des anti-convulsivants sur le métabolisme des folates, nous avons essayé d'exposer la majorité des travaux pour ou contre telle ou telle hypothèse. Une certaine analogie de structure entre les anti-comitiaux et l'acide folique est peut-être à l'origine du mécanisme intime de dépression des folates par action compétitive entre ces corps. Après avoir montré le rôle adjuvant de la carence d'apport alimentaire, nous avons vu que le site précis d'action des anti-épileptiques sur le métabolisme des folates n'est pas connu et que peut-être il n'est pas unique, ni le même pour chaque médicament. La plupart des auteurs semblent s'orienter vers un trouble de la résorption induit par la phénytoïne.

On a montré que chez certains micro-organismes, le Phénobarbital ou la Primidone pouvaient interférer avec la synthèse ou les fonctions des formes actives de l'acide folique.

Ainsi, tout au long de ce travail, nous n'avons rencontré que suppositions, incertitudes. Nous avons aussi constaté combien nombreuses étaient les recherches sur ce sujet restreint, et plus généralement sur l'acide folique. Et cela semble amplement justifié si l'on veut bien penser à l'extrême fréquence de la carence folique dans le tiers monde et au rôle capital de ce métabolite dans la vie cérébrale de chaque personne.

— 4 —

B I B L I O G R A P H I E

- (1) ALBAHARY C., AUBURTIN P., MARTIN S. -
Anémies mégalo-blastiques médicamenteuses.
Presse Méd. - 1959 - 67 - 2134.
- (2) ALLEN C.D. -
Folate and vitamin B.12 in epilepsy .
Brit. Med. J. - 1970 - 3 - 586
- (3) ARAKAWA T. -
Congenital defects in folate utilization.
Amer. J. Med. - 1970 - 48 - 594
- (4) ARBOGAST J. .
Anémies mégalo-blastiques dues à certaines médications
anti-épileptiques.
Thèse Médecine - Strasbourg - 1963.
- (5) BADENOCH J. -
Use of labelled vitamin B.12 and gastric biopsy in
investigation of anaemia.
Proc. Roy. Soc. Med. - 1954 - 47 - 426.
- (6) BAKER H., FRANK O., HUTNER S.H , AARONSON S., ZIFFER H
SOROTKA H. -
Lesions in folic acid metabolism induced by Primidon
Experientia - 1962 - 18 - 224.
- (7) BATTESTI J.P., THUILLIER A. -
Carences en acide folique : Causes et diagnostic bio-
logique.
Presse Méd. - 1968 - 76 - 2209.

- (8) BAUGH C.M., KRUMDIECK C.L. -
Effects of Phenytoin on folic acid conjugases in
man.
Lancet - 1969 - 2 - 519.
- (9) BERNARD J., LEVY J.P. -
Abrégé d'hématologie
Editions Masson et Cie - Paris - 1971 - 49 à 69.
- (10) BERNSTEIN L.H., GUTSTEIN S., WEINER S., EFRON G. -
The absorption and malabsorption of folic acid
and its polyglutamates.
Amer. J. Med. - 1970 - 48 - 570.
- (11) BERTINO J.R., JOHNS D.G. -
Folate antagonists.
Ann. Rev. Med. - 1967 - 18 - 27.
- (12) BILSKI-PASQUIER G. -
Le problème du mégalo-blaste.
Ann. de Méd. - 1948 - 49 - 417.
- (13) BILSKI-PASQUIER G. -
Diagnostic clinique et hématologique des anémies
mégalo-blastiques de l'adulte.
Rev. Prat. - 1966 - 16 - 1917.
- (14) BLAIR J.A. -
Toxicity of folic acid.
Lancet - 1970 - 1 - 360.
- (15) BLACKLEY R.L. -
The biochemistry of folic acid and related ptéridi-
nes.
Editor : Neuberger A. and Tatum E.L. chez North-
Holland - 1969 - 428.
- (16) BLUM J.C. -
Rôle des analogues structuraux des tétrahydrofolat-
es dans l'analyse biochimique et applications thé-
rapeutiques.
Biol. Méd. - 1968 - 57 - 23.

- (17) BOUSSER J., ZITOUN R. -
Les anémies mégaloblastiques non biernériennes
de l'adulte.
Rev. Prat. - 1966 - 16 - 1945.
- (18) CARNEY M.W.P. -
Serum folate values in 423 psychiatric patients.
Brit. Med. J. - 1967 - 4 - 512.
- (19) CHALMERS J.N.M., BOHEIMER K. -
Megaloblastic anaemia and anticonvulsant therapy.
Lancet - 1954 - 2 - 920.
- (20) CHANARIN I., MOLLIN D.L., ANDERSON B.B. -
Folic acid deficiency and ^{the} megaloblastic anaemias.
Proc. Roy. Soc. Med. - 1958 - 51 - 757.
- (21) CHANARIN I., LAIDLAW J., LOUGHRIDGE L.W., MOLLIN D.L.
Megaloblastic anaemia due to Phenobarbitone : con-
vulsant action of therapeutic doses of folic acid.
Brit. Med. J. - 1960 - 1 - 1099.
- (22) CHANARIN I. -
Studies on urinary formiminoglutamic acid excretion
Proc. Roy. Soc. Med. - 1964 - 57 - 384.
- (23) CHANARIN I. -
Aspects chimiques de la déficience en acide folique.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. - 1965 - 5 - 681.
- (24) CORCINO J.J., VAXMAN S., HERBERT V. -
Uptake of tritiated preroylglutamic acid (3H - PGA)
by human marrow cells in vitro.
Clin. Res. - 1969 - 48 - 19a.
- (25) COURJON J., MOENF Y. -
Problèmes neurochimiques posés par l'épilepsie.
Cahiers Méd. Lyonnais - 1968 - 44 - 2177 -
- (26) DAHLKE M.B., MERTENS-ROESLER E. -
Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin
Blood - 1967 - 30 - 341.

- (27) DEROT M., CASTAIGNE P., MOREL-MAROGER A., LECLERCQ A.
Syndrome neurologique nutritionnel complexe ré-
versible par administration d'acide folique.
Bull. Soc. Méd. hop. Paris - 1967 - 118 - 867.
- (28) DRUSKIN M.S., WALLEN M.H., BONAGURA I. -
Anticonvulsant-associated megaloblastic anaemia.
New Eng. J. Med. - 1962 - 267 - 483.
- (29) LFSHOFF B.W., APPEL S.H.
Effect of diphenyl-hydantoin on synaptosome sodium
potassium - AT Pase
J. Clin. Invest. - 1968 - 4 - 2752.
- (30) FRIEDKIN M. -
Enzymatic aspects of folic acid.
Ann. Rev. Biochem. - 1963 - 32 - 185.
- (31) GAUTAM H.P. -
Phenytoin in post-operative cardiac arrhythmias.
Brit. Heart J. - 1969 - 31 - 641.
- (32) GERSON C.D., HEPNER G.W., BROWN M., COHEN N., HERBERT V.,
JANOWITZ H.D.
Inhibition by diphenyl-hydantoin (Dilantin) of fo-
lic acid absorption in man
J. Clin. Invest. - 1970 - 49 - 33a.
- (33) GIRDWOOD R.H., LENMAN J.A.R. -
Megaloblastic anaemia occurring during Primidone
therapy.
Brit. Med. J. - 1956 - 1 - 146.
- (34) GIRDWOOD R.H. -
Folic acid, its analogs and antagonists
Advances Clin. Chem. - 1969 - 3 - 235.
- (35) GORDON N. -
Folate and vitamin B₁₂ in epilepsy.
Brit. Med. J. - 1970 - 3 - 266.

- (36) GOUGH K.R., READ A.E., Mc CARTHY C.F., WATERS A.H. -
Megaloblastic anaemia due to nutritional deficiency
of folic acid.
Quart. J. Med. - 1963 - 32 - 243.
- (37) HAMFELT A., WILMANNS W. -
Inhibition studies on folic acid metabolism with
drugs suspected to act on the myeloproliferative
system.
Clin. Chim. Acta. - 1965 - 12 - 144.
- (38) HAUSSEER E. -
L'anémie mégalo-blastique due aux anti-épileptiques.
Rev. Méd. Suisse Rom. - 1965 - 85 - 665.
- (39) HAWKINS C.F., MEYNELL M.J. -
Megaloblastic anaemia due to phenytoin sodium.
Lancet - 1954 - 2 - 737.
- (40) HAWKINS C.F., MEYNELL M.J. -
Macrocytosis and macrocytic anaemia caused by
anticonvulsant drugs.
Quart. J. Med. - 1958 - 27 - 45.
- (41) HEPNER G.W. -
The absorption of pteroylglutamic (folic) acid
in rats.
Brit. J. Haemat. - 1969 - 16 - 241.
- (42) HEPNER G.W., ALEDORT L.M., GERSON C.D., COHEN N.,
HERBERT V., JANOWITZ H.D. -
Inhibition of intestinal ATP ase by diphenylhydantoin and acetazolamide.
Clin. Res. - 1970 - 18 - 382.
- (43) HERBERT V. -
The evaluation of assay methods of folic acid
deficiency.
Blood - 1961 - 17 - 368.

- (44) HERBERT V. -
The assay and nature of folic acid activity in human serum.
J. Clin. Invest. - 1961 - 40 - 81.
- (45) HERBERT V. -
Minimal daily adult folate requirement.
Arch. Intern. Med. - 1962 - 110 - 649.
- (46) HERBERT V. -
Experimental nutritional folate deficiency in man.
Trans. Ass. Amer. Physicians - 1962 - 75 - 307.
- (47) HERBERT V., LARRABEE A.R., BUCHANAN J.M. -
Studies of the identification of a folate compound of human serum.
J. Clin. Invest. - 1962 - 41 - 1134.
- (48) HERBERT V., ZALUSKY R. -
Interrelations of vitamine B.12 and folic acid metabolism. Folic acid clearance studies.
J. Clin. Invest. - 1962 - 41 - 1263.
- (49) HERBERT V. -
Studies of folate deficiency in man.
Proc. Roy. Soc. Med. - 1964 - 57 - 377.
- (50) HERBERT V. -
Folic acid.
Ann. Rev. Med. - 1965 - 16 - 359.
- (51) HERBERT V. -
Absorption of vitamine B.12 and folic acid.
Gastroenterology - 1968 - 54 - 110.
- (52) HERBERT V. -
Measuring folate absorption.
Lancet - 1970 - I - 253.

- (53) HERSEUVAL R., GUERCI O., CHARLES J.M., WEBER M. -
A propos d'une nouvelle observation d'anémie mégalo-
blastique induite par la thérapeutique anticonvulsivante.
Ann. Méd. Nancy - 1966 - 5 - 825.
- (54) HOFFBRAND A.V., NECHELES T.F. -
Mechanism of folate deficiency in patients receiving Phenytoin.
Lancet - 1968 - 2 - 528.
- (55) HOFFBRAND A.V., PETERS T.J. -
Recent advances in knowledge of clinical and biochemical aspects of folate.
Schweiz. Med. Wsch. - 1970 - 100 - 1954.
- (56) HOGAN J.A., MANIATIS A., MOLONEY W.C. -
The serum Lactobacillus Casei folate clearance test in various hematologic disorders.
Blood - 1964 - 24 - 187.
- (57) HORWITZ S.J., KLIPSTEIN F.A., LOVELACE R.E. -
Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy.
Lancet - 1968 - 1 - 563.
- (58) HUNTER R., BARNES J., TAKELEY H.F., MATTHEWS D.M. -
Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers.
Lancet - 1970 - I - 61.
- (59) JOHNS D.G., SPERTI S., BURGEN A.S.V. -
The metabolism of tritiated folic acid in man.
J. Clin. Invest. - 1961 - 40 - 1684.
- (60) KLIPSTEIN F.A. -
Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy.
Blood - 1964 - 23 - 68.

- (61) KLIPSTEIN F.A., SAMLOFF I.M. -
Folate synthesis by intestinal bacteria.
Amer. J. Clin. Nutr. - 1966 - 19 - 237.
- (62) KLIPSTEIN F.A., BERLINGER F.G., REED L.J. -
Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis.
Blood - 1967 - 29 - 697.
- (63) LABORIT H. -
Sur le rôle possible de l'acide folique dans la physiologie et la physiopathologie du système nerveux central.
Agressologie - 1970 - II - 9.
- (64) MALPAS J.S., SPRAY G.H., WITTS L.J. -
Serum folic acid and vitamin B.12 levels in anti-convulsant therapy.
Brit. Med. J. - 1966 - I - 955.
- (65) MANHEIMER E., PAKESCH F., REIMER E.E., VETTER H. -
Der hamatologischen komplikationen der epilepsie behandlung mit hydantionkopien.
Med. Klin. - 1952 - 47 - 1397.
- (66) MARKKANEN T., PELTOLA O. -
Binding of folic acid activity by body fluids.
Acta haemat. - 1970 - 43 - 272.
- (67) MATTHEWS D.M. -
Effects of phenobarbitone and folic acid on D-xylose absorption.
J. Physiol. Lond. - 1965 - 182 - 46.
- (68) MEYNELL M.J. -
Megaloblastic anaemia in anticonvulsant therapy.
Lancet - 1966 - I - 487.

- (69) MOLLIN D.L., WATERS A.H., HARRISS E. -
Clinical aspects of the metabolic interrelationship
between folic acid and vitamin B.12.
In 2e Symp.Europ. sur la vitamine B.12 et le facteur
intrinsèque, Hambourg, 1961, Stuttgart 1962, Enke
ed., P. 737.
- (70) MOLLIN D.L. -
The use of radio-isotopes in the study of vitamin
B.12 and folic acid deficiencies.
Symp. sur les radio-isotopes en médecine tropicale,
Bangkok, 1960, Vienne, 1962, Int. Atomic Energy
agency, ed. P. 29.
- (71) MOLLIN D.L., HOFFBRAND A.V. -
Les déficits en acide folique. Mécanismes et méthodes
d'étude.
Progrès en hématologie (Bernard-Dreyfus). Editions
Med. Flammarion, Paris - 1967 - P. 35-62.
- (72) NAJEAN Y., BERNARD J. -
Anémie pernicieuse et vitamine B.12 - Evolution
des idées - Concepts physiopathologiques.
Rev. Prat. - 1966 - 16 - 1887.
- (73) NEUBAUER C. -
Mental deterioration in epilepsy due to folate deficiency.
Brit. Med. J. - 1970 - 2 - 759.
- (74) NIXON P.F., BERTINO J.R. -
Interrelationships of vitamin B.12 and folate in man
Amer. J. Med. - 1970 - 48 - 555.
- (75) OPPENHEIMER J.H., TAVERNETTI R.R. -
Displacement of thyroxine from human thyroxine-
binding globulin by analogues of hydantoin. Steric
aspects of the thyroxine-binding site.
J. Clin. Invest. - 1962 - 41 - 2213.

- (76) RALSTON A.J., SNAITH R.P., HINLEY J.B. -
Effects of folic acid on fit-frequency and behaviour
in epileptics on anticonvulsants.
Lancet - 1970 - I - 867.
- (77) REISNER E.H. -
The nature and significance of megaloblastic blood
formation.
Blood - 1958 - 13 - 313.
- (78) REYNOLDS E.H., HALLPIKE J.F., PHILLIPS B.M., MATTHEWS D.M. -
Reversible absorptive defects in anticonvulsant
megaloblastic anaemia.
J. Clin. Path. - 1965 - 18 - 593.
- (79) REYNOLDS E.H., MILNER G., MATTHEWS D.M., CHANARIN I. -
Anticonvulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis
and folic acid metabolism.
Quart. J. Med. - 1966 - 35 - 521.
- (80) REYNOLDS E.H. -
Effects of folic acid on the mental state and fit-
frequency of drug - treated epileptic patients.
Lancet - 1967 - I - 1086.
- (81) REYNOLDS E.H. -
Mental effects of anticonvulsants, and folic acid
metabolism.
Brain, 1968 - 91 - 197.
- (82) REYNOLDS E.H., WRIGHTON R.J., PREECE J.M., JOHNSON A.L. -
Folate and vitamin B₁₂ in epilepsy.
Brit. Med. J. - 1970 - 4 - 246.
- (83) RICHTER D.
Factors influencing the protein metabolism of the
brain.
Brit. Med. Bull. - 1965 - 21 - 76.

- (84) RIFFAT G., BRIZARD C.P., DELOMIER Y., PROST G. -
Anémie mégalo-blastique et médiation anti-convulsivante.
A propos d'une observation.
J. Méd. Lyon - 1965 - 46 - 1469.
- (85) ROSENBERG I.H., GODWIN H.A., STREIFF R.R., CASTLE W.B. -
Impairment of intestinal deconjugation of dietary folate.
A possible explanation of megaloblastic anaemia associated with phenytoin therapy.
Lancet - 1968 - 2 - 530.
- (86) RYAN G.M.S., FORSHAW J.W.B. -
Megaloblastic anaemia due to phenytoin sodium -
Brit. Med. J. - 1955 - 2 - 242.
- (87) SMITH M.E., MATTY A.J., BLAIR J.A. -
The transport of ptéroylglutamic acid across the small intestine of the rat.
Biochim. Biophys. Acta - 1970 - 219 - 37.
- (88) STÄHELIN H.B. -
Stoffwechsel und wirkungsweise der folsäure.
Schweiz. Med. Wsch - 1971 - 101 - 243.
- (89) STOKES J.B., FORTUNE C. -
Megaloblastic anaemia associated with anti-convulsant drug therapy.
Aust. Ann. Med. - 1958 - 7 - 118.
- (90) SULLIVAN L.W. -
Differential diagnosis and management of the patient with megaloblastic anaemia.
Amer. J. Med. - 1970 - 48 - 609.
- (91) TOWER D.B. -
Neurochemistry of epilepsy -
Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1960.

- (92) TOWER D.B. -
Arrest of seizure activity. Biochemical aspects
and pharmacology.
Epilepsia - 1965 - 6 - 141.
- (93) VIUKARI N.M.A. -
Phénytoïne, folates, and A.T.P. ase.
Lancet - 1970 - I - 1000.
- (94) VIUKARI N.M.A., AHO M. -
Digoxin - phenytoïne interaction.
Brit. Med. J. - 1970 - 2 - 51.
- (95) WARTER J., WEILL J.P., FRECHET J. -
Anémie mégaloblastique grave, consécutive à un trai-
tement prolongé par la phénytoïne.
Presse Méd. - 1964 - 72 - 495.
- (96) WAXMAN S., CORCIO J., HERBERT V. -
Drugs, toxins and dietary amino acids affecting
vitamin B.12 or folic acid absorption or utiliza-
tion.
Amer. J. Med. - 1970 - 48 - 599.
- (97) WINAWER S.J., SULLIVAN L.W., HERBERT V., ZAMCHECK N. -
The jejunal mucosa in patients with nutritional
folate deficiency and megaloblastic anaemia.
New. Eng. J. Med. - 1965 - 272 - 892.
- (98) WOLFF R. -
Le rôle de la vitamine B.12 et de l'acide folique
dans l'hématopoïèse.
Rev. Prat. - 1966 - 16 - 1901.
- (99) WOLFF R. -
Données récentes sur les anémies mégaloblastiques.
Ann. Biol. Clin. - 1967 - 25 - 565.
- (100) WOODS D.D. -
The function of folic acid in cellular metabolism.
Proc. Roy. Soc. Med. - 1964 - 57 - 388.

(IO1) YOSHINO T. -

The clinical and experimental studies on the metabolism of folic acid using tritiated folic acid.
The experimental studies on the absorption site and mechanism of tritiated folic acid in rats.
J. Vitamin - 1968 - 14 - 35.

(IO2) YUNIS A.A., ARIMURA G.K., LUTCHER C.L., BLASQUEZ J.,
HALLORAN M. -

Biochemical lesion in dilantin - induced erythroid aplasia.
Blood - 1967 - 30 - 587.

(IO3) ZITTOUN R., ZITTOUN J. -

Les anémies par carence en vitamine B₁₂ et en acide folique. Problèmes étiologiques et méthodes d'investigations.
Rev. Prat. - 1970 - 20 - 573.

(IO4) ZITTOUN J., ZITTOUN R. -

Facteurs vitaminiques de l'érythropoïèse et érythropoïèse mégalo-blastique.
In : Physiologie de l'érythropoïèse - les Cahiers Baillière - troisième partie, chapitre 4, page 130
Paris 1970.

(IO5) HERBERT V. -

Communication personnelle (lettre du 15 Juin 1971).

- - - - -

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté de Médecine de CAEN :

